

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Elapraxe 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje idursulfasum 6 mg. 1 ml obsahuje idursulfasum 2 mg*.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna lahvička obsahuje 0,482 mmol sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

*Idursulfáza je vyrobena technologií rekombinace DNA v kontinuální linii lidských buněk.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirá až mírně opalescentní bezbarvá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Elapraxe je indikován pro dlouhodobou léčbu pacientů s Hunterovým syndromem (Mukopolysacharidóza II, MPS II).

Do klinických zkoušek nebyly zahrnuty heterozygotní ženy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tato léčba by měla probíhat pod dohledem lékaře nebo jiného zdravotnického pracovníka, který má zkušenosti s léčbou pacientů s onemocněním MPS II a dalšími dědičnými metabolickými onemocněními.

Dávkování

Elapraxe se podává v dávce 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti 1 x týdně v intravenózní infuzi po dobu 3 hodin. Pokud se nevyskytnou žádné nežádoucí účinky spojené s podáním infuze, může být doba podávání infuze postupně snížena až na 1 hodinu. (viz bod 4.4).

Návod k použití viz bod 6.6.

Infuze v domácím prostředí může být zvažena u pacientů, kteří již byli léčeni po dobu několika měsíců na klinice a kteří infuze přípravku snášejí dobře. Infuze v domácím prostředí je třeba provádět pod dohledem lékaře nebo jiného zdravotnického pracovníka.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u pacientů starších než 65 let.

Pacienti s poruchou ledvin nebo jater

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u pacientů s insuficiencí ledvin nebo jater (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Dávkování u dětí a mladistvých je stejné jako u dospělých, 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti týdně.

Způsob podání

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Závažná nebo život ohrožující hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, pokud není hypersenzitivita kontrolovatelná.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Reakce spojené s infuzí

U pacientů léčených idursulfázou se mohou vyskytnout nežádoucí účinky spojené s podáním infuze (viz bod 4.8). Nejčastější nežádoucí účinky pozorované během klinických zkoušek byly kožní reakce (vyrážka, svědění, kopřivka), horečka, bolesti hlavy, hypertenze a zrudnutí. Tyto nežádoucí účinky byly léčeny nebo mírněny zpomalením infuze, přerušением infuze nebo podáním léčivých přípravků jako jsou antihistaminika, antipyretika, kortikosteroidy v nízké dávce (prednison nebo metylprednisolon), nebo inhalací betamimetik. Během klinických studií nebyla u žádného pacienta přerušena léčba kvůli nežádoucím účinkům spojených s podáním infuze.

Zvláštní pozornost by měla být věnována při podávání infuze pacientům trpícím závažným onemocněním dýchacích cest. Tito pacienti by měli být pečlivě sledováni a infuzní terapie by měla probíhat v odpovídajících klinických podmínkách. Při léčbě těchto pacientů je třeba postupovat opatrně a je nutné u nich dávku antihistaminik nebo jiných sedativ snížit, případně jejich podávání pečlivě sledovat. V některých případech může být nezbytné použít přístroje pro řízené dýchání.

Odložení infuze by mělo být zvaženo u pacientů s akutní horečnatou respirační chorobou. Pacienti používající podpurnou oxygenační terapii by ji měli mít připravenou pro případ nežádoucí reakce na infuzi.

Anafylaktoidní/anafylaktické reakce

U některých pacientů léčených idursulfázou byly až několik let po zahájení léčby zjištěny anafylaktoidní/anafylaktické reakce, které mohou být život ohrožující. Pozdní příznaky a známky anafylaktoidních/anafylaktických reakcí byly zjištěny až 24 hodin po první reakci. Pokud se vyskytne anafylaktoidní/anafylaktická reakce, je nutné okamžitě přerušit infuzi přípravku a zahájit příslušnou léčbu a pozorování pacienta. Pro neodkladnou léčbu použijte aktuální standardní lékařské postupy. Pacienti, u nichž dojde k těžké nebo refrakterní anafylaktoidní/anafylaktické reakci, mohou vyžadovat delší klinické sledování. Při opakovaném podání idursulfázy pacientům, u nichž došlo k anafylaktoidní/anafylaktické reakci, je nutné postupovat opatrně. Během infuzí by měl být k dispozici odpovídajícím způsobem vyškolený personál a vybavení pro nouzovou resuscitaci (včetně epinefrinu). Závažná a potenciálně život ohrožující hypersenzitivita je kontraindikací opětovného podání, pokud není hypersenzitivita kontrolovatelná (viz bod 4.3).

Pacienti s kompletní delecí/výrazným přeskupením v genotypu

Pediatrickí pacienti s kompletní delecí/ výrazným přeskupením v genotypu mají vysokou pravděpodobnost tvorby protilátek, včetně neutralizačních protilátek, jako odpověď na expozici idursulfáze. Pacienti s tímto genotypem mají vyšší pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků souvisejících s podáním infuze a tendenci vykazovat utlumenou odpověď při hodnocení dle poklesu močového výdeje glykosaminoglykanů, velikosti jater a objemu sleziny ve srovnání s pacienty s missense mutací v genotypu. Léčba pacientů musí být stanovena individuálně (viz bod 4.8).

Sodík

Tento přípravek obsahuje 0,482 mmol sodíku (nebo 11,1 mg) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí léčivých přípravků s idursulfázou nebyly provedeny.

Vzhledem k tomu, že je idursulfáza metabolizována v buněčných lysosomech, není pravděpodobné, že by byla součástí interakcí zprostředkovaných cytochromem P450.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání idursulfázy těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání idursulfázy v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se idursulfáza vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování idursulfázy do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání idursulfázy.

Fertilita

V reprodukčních studiích u potkaních samců nebyly zaznamenány žádné účinky na samčí fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Idursulfáza nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky, hlášené během 52týdenní placebem kontrolované studie TKT024 fáze II/III u 32 pacientů léčených dávkou 0,5 mg/kg idursulfázy týdně, byly téměř ve všech případech klasifikovány jako mírné až středně těžké. Nejčastější byly nežádoucí účinky spojené s podáním infuze, z nichž 202 případů bylo hlášeno u 22 z 32 pacientů, kterým bylo celkem podáno 1580 infuzí. U placebem léčené skupiny bylo 128 nežádoucích účinků spojených s podáním infuze hlášeno u 21 z 32 pacientů, kterým bylo celkem podáno 1612 infuzí. Výše uvedená čísla jsou pravděpodobně nadhodnocena proti skutečnému výskytu nežádoucích účinků spojených s podáním infuze, protože během jedné infuze mohlo dojít k více než jedné reakci v souvislosti s jejím podáním. Srovnávané nežádoucí účinky hlášené ve skupině léčené placebem byly podobné v projevech i závažnosti jako ve skupině léčené Elaprased. Nejčastější nežádoucí účinky spojené s podáním infuze byly kožní projevy (vyrážka, svědění, kopřivka a erytém), horečka, zrudnutí, sípot, dyspnoe, bolesti hlavy, zvracení, bolesti břicha, nauzea a bolest na hrudi. Četnost nežádoucích účinků spojených s podáním infuze klesala s délkou pokračující léčby.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 1 s informací uvedenou pod třídou orgánových systémů a frekvencí. Frekvence jsou dány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). Výskyt nežádoucího účinku u jednoho pacienta je definován jako častý,

vzhledem k počtu léčených pacientů. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. V tabulce jsou také uvedeny nežádoucí účinky, které byly hlášeny pouze během období po uvedení přípravku na trh, a to ve skupině četností „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí reakce z klinických studií a zkušeností po uvedení na trh u pacientů léčených přípravkem Elaprase

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky (obvyklé výrazy)			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy imunitního systému				
				Anafylaktoidní/anafylaktické reakce
Poruchy nervového systému				
	bolesti hlavy	závratě, třes		
Srdeční poruchy				
		cyanóza, arytmie, tachykardie		
Cévní poruchy				
	zrudnutí	hypertenze, hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
	sípot, dyspnoe	hypoxie, bronchospasmus, kašel	tachypnoe	
Gastrointestinální poruchy				
	bolesti břicha, nauzea, průjem, zvracení	otok jazyka, dyspepsie		
Poruchy kůže a podkožní tkáň				
	kopřivka, vyrážka, svědění, erytém			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				
		artralgie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
	pyrexie, bolest na hrudi	otok v místě infuze, edém tváře, periferní edém		
Poranění, otravy a procedurální komplikace				
	reakce spojená s infuzí			

Popis vybraných nežádoucích účinků

Celkově ve všech klinických studiích byly hlášeny závažné nežádoucí účinky celkem u 5 pacientů, kteří dostávali 0,5 mg/kg týdně, nebo každý druhý týden. Čtyři pacienti prodělali hypoxickou příhodu během jedné nebo několika infuzí, která si u tří pacientů se závažným obstrukčním onemocněním

dýchacích cest v anamnéze vynutila kyslíkovou terapii (2 s již existující tracheostomií). Nejtěžší případ se vyskytl u pacienta s horečnatým respiračním onemocněním a byl spojený s hypoxií během infuze, což vyvolalo krátký záchvat. U čtvrtého pacienta, který měl méně závažné základní onemocnění, došlo krátce po přerušení infuze ke spontánnímu zlepšení. Tyto příhody se při dalších infuzích neopakovaly s tím, že infuze byly podány s menší rychlostí a před infuzemi byla podána premedikace, obvykle malé dávky kortikoidů, antihistaminik a inhalace betamimetik. U pátého pacienta, který měl kardiopatii, byly během studie diagnostikovány předčasné ventrikulární komplexy a plicní embolie.

Po registraci přípravku byly hlášeny anafylaktoidní/anafylaktické reakce (viz bod 4.4).

Pacienti s úplnou delecí/výrazným přeskupením v genotypu mají vyšší pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků souvisejících s podáním infuze (viz bod 4.4).

Imunogenicitá

Celkově ve 4 klinických studiích (TKT008, TKT018, TKT024 a TKT024EXT) došlo někdy během sledování u 53/107 pacientů (50 %) ke vzniku protilátek IgG proti idursulfáze. Celková četnost nálezu neutralizujících protilátek byla 26/107 pacientů (24 %).

V post-hoc analýze imunogenity u dat ze studií TKT024/024EXT mělo 51 % (32/63) pacientů léčených pomocí 0,5 mg/kg idursulfázy týdně alespoň 1 krevní vzorek pozitivní na protilátky proti idursulfáze a 37 % (23/63) bylo pozitivních na protilátky v minimálně 3 následných studijních návštěvách. Dvacet jedna procent (13/63) bylo pozitivních na neutralizační protilátky minimálně jednou a 13 % (8/63) bylo pozitivních na neutralizační protilátky při minimálně 3 následných studijních návštěvách.

Klinická studie HGT-ELA-038 hodnotila imunogenicitu u dětí ve věku 16 měsíců až 7,5 let. Během studie trvající 53 týdnů byl 67,9 % (19 z 28) pacientů odebrán alespoň jeden krevní vzorek, který byl v testu pozitivní na protilátky proti idursulfáze, a 57,1 % (16 z 28) pacientů mělo pozitivní výsledky na protilátky při alespoň třech po sobě jdoucích návštěvách v rámci studie. Padesát čtyři procent pacientů mělo pozitivní výsledky testů na neutralizační protilátky alespoň jednou a polovina pacientů měla pozitivní výsledky testů na neutralizační protilátky v alespoň třech po sobě jdoucích studijních návštěvách.

U všech pacientů s kompletní delecí/výrazným přeskupením v genotypu došlo k tvorbě protilátek a většina z nich (7/8) měla pozitivní výsledky na neutralizační protilátky minimálně ve 3 po sobě jdoucích vyšetřeních. U všech pacientů s genotypem s posunovou mutací/ mutací splice site došlo k tvorbě protilátek a 4/6 měli pozitivní testy na neutralizační protilátky minimálně ve 3 po sobě jdoucích studijních návštěvách. Pacienti s negativními protilátkami byli zjištěni výhradně u skupiny s genotypem missense mutace (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky hlášené u pediatrické populace byly všeobecně podobné jako nežádoucí účinky hlášené u dospělých osob.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené informace týkající se předávkování přípravkem Elapraxe. Podle dostupných údajů může u některých pacientů v důsledku předávkování dojít k anafylaktoidní reakci (viz body 4.3 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné přípravky pro trávicí trakt a metabolismus – enzymy, ATC kód: A16AB09.

Mechanismus účinku

Hunterův syndrom je onemocnění s vazbou na X-chromozom, způsobené nedostatečnou hladinou lysosomálního enzymu iduronát-2-sulfatázy. Funkce iduronát-2-sulfatázy je katabolismus glykosaminoglykanů (GAG) dermatansulfátu a heparansulfátu odštěpením sulfátu z vazby na oligosacharidy. V důsledku chybějícího nebo defektního enzymu iduronát-2-sulfatázy u pacientů s Hunterovým syndromem dochází k progresivní akumulaci glykosaminoglykanů v buňkách, což vede k buněčnému městnání, organomegálii, poškození tkání a dysfunkci orgánových systémů.

Idursulfáza je čištěná forma lysosomálního enzymu iduronát-2-sulfatázy, produkovaná v linii lidských buněk, který je analogický přirozeně se vyskytujícímu enzymu, umožňující lidský glykosylační profil. Idursulfáza je vylučována jako glykoprotein, který je složen z 525 aminokyselin a obsahuje 8 N-vazebných glykosylačních míst, které jsou obsazeny komplexními, hybridními oligosacharidovými řetězci bohatými na manózu. Idursulfáza má molekulární hmotnost přibližně 76 kD.

Léčba pacientů s Hunterovým syndromem intravenózním podáním idursulfázy spočívá v dodání exogenního enzymu, který vstupuje do buněčných lysosomů. Rezidua manóza-6-fosfátu (M6P) na oligosacharidových řetězcích umožňují specifickou vazbu enzymu na M6P receptory na buněčném povrchu, což vede k pronikání enzymu do buňky, kde směřuje do intracelulárních lysosomů a následně katabolizuje nahromaděný GAG.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Elapraxe byla prokázána ve třech klinických studiích: dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích (TKT008 a TKT024) u dospělých a dětí ve věku starších 5 let a jedné otevřené bezpečnostní studii (HGT-ELA-038) u dětí ve věku od 16 měsíců do 7,5 roku.

Celkem 108 mužských pacientů s Hunterovým syndromem s širokým spektrem příznaků bylo zařazeno do dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií, 106 pokračovalo v léčbě ve dvou otevřených rozšířených studiích.

Studie TKT024

Ve 52týdenní, randomizované, dvojité slepé a placebem kontrolované klinické studii, dostávalo 96 pacientů ve věku 5 až 31 let buď Elapraxe 0,5 mg/kg jedenkrát týdně (n=32) nebo 0,5 mg/kg jedenkrát za 14 dní (n=32), nebo placebo (n=32). Studie zahrnovala pacienty s dokumentovanou funkční insuficiencí iduronát-2-sulfatázy, dále s FVC menším než 80 % předpokládané hodnoty a pacienty se širokým spektrem závažnosti onemocnění.

Základním cílovým parametrem efektivity bylo dvousložkové kombinované skóre, založené na součtu stupně změny od začátku do konce studie. Měřítkem vytrvalosti byla vzdálenost, kterou lze ujít během šesti minut (6minutový test chůze neboli 6MWT) a měřítkem funkce plic bylo procento předpokládané vitální kapacity plic (FVC). Na konci studie byl v tomto cílovém parametru signifikantní rozdíl mezi pacienty léčenými jedenkrát týdně a mezi pacienty, kterým bylo podáváno placebo (p=0,0049).

Doplňkové analýzy klinické prospěšnosti byly provedeny na jednotlivých komponentách složeného skóre cílového parametru: na celkových změnách FVC, změnách v hladině GAG v moči, na objemu jater a sleziny, měření maximálního expiračního objemu za 1 sekundu (FEV₁) a změna hmotnosti levé komory (LVM). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Výsledky pivotní klinické studie s dávkou 0,5 mg/kg týdně (studie TKT024)

Cílový parametr	52 týdnů léčby 0,5 mg/kg týdně			
	Marginálně vážený (ZH: zjištěná hranice) průměr (Standardní chyba)		Rozdíl průměrů léčby ve srovnání s placebem (Standardní chyba)	Hodnota-P (ve srovnání s placebem)
	Idursulfáza	Placebo		
kombinace (6MWT a %FVC)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
6MWT (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
% předpokládané FVC	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
FVC absolutní objem (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Hladiny GAG v moči (µg GAG/mg kreatininu)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% změna objemu jater	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% změna objemu sleziny	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Ve skupině pacientů léčených 1 x týdně mělo zvýšení v FEV₁ o alespoň 0,2 l na konci nebo před koncem studie celkem 11 pacientů ze 31 (36 %) ve srovnání s 5 pacienty z 31 (16 %) ve skupině pacientů, kterým bylo podáváno placebo, což prokazuje zlepšení obstrukce dýchacích cest v souvislosti s podávanou dávkou. Pacienti ve skupině léčené 1 x týdně měli na konci studie průměrně zlepšení FEV₁ o 15 %, což je klinicky signifikantní.

U 50 % pacientů léčených 1 x týdně se hladina GAG v moči normalizovala na hodnoty pod horní hranici rozmezí normálních hodnot (tj. 126,6 µg GAG/mg kreatininu).

U 80 % (tj. u 20 pacientů) z 25 pacientů se zvětšením jater na počátku studie, kteří byli léčeni 1x týdně, došlo ke konci studie ke zmenšení velikosti jater na hodnoty v normálním rozmezí hodnot.

U 3 z 9 pacientů se zvětšením sleziny na počátku léčby, kteří byli léčeni 1 x týdně, bylo na konci studie dosaženo normalizace objemu sleziny.

Přibližně polovina pacientů ve skupině léčené 1 x týdně (15 ze 32, tj. 47 %) mělo na začátku studie hypertrofii levé komory, definovanou jako LVM index >103 g/m². Šest těchto pacientů (40 %) na konci studie dosáhlo normálních hodnot LVM.

V prodloužení této studie (TKT024EXT) byla pacientům idursulfáza podávána jedenkrát týdně až po dobu 3,2 let.

U pacientů, kteří byli ve studii TKT024 původně randomizováni do skupiny, které byla idursulfáza podávána jednou týdně, bylo maximálního prodloužení vzdálenosti (střední hodnota), kterou pacienti byli schopni ujit za šest minut, dosaženo ve 20. měsíci a střední procentní předpokládaná FVC dosáhla nejvyšší hodnoty v 16. měsíci.

U všech pacientů bylo statisticky významné střední zvýšení vzdálenosti dosažené v šestiminutovém testu (6MWT) v porovnání se vstupními hodnotami (hodnotami ze začátku léčby ve studii TKT024 pro pacienty dostávající v rámci této studie idursulfázu a hodnotami z 53. týdne pro pacienty dostávající ve studii TKT024 placebo) zaznamenáno ve většině hodnocených časových bodů. Změny vzdáleností (měřeno střední hodnotou a procentní změnou) byly významné a střední hodnoty těchto změn se pohybovaly v rozmezí 13,7m až 41,5m (maximum ve 20. měsíci) a procentní zvýšení mezi 6,4 % resp. 13,3 % (maximum ve 24. měsíci). U pacientů, kteří během původní studie TKT024 dostávali léčbu jedenkrát týdně, se ušlá vzdálenost zvýšila ve větším rozsahu než u pacientů ze zbývajících 2 léčebných skupin, a to ve většině zkoumaných časových bodů.

Střední procentní předpokládaná FVC se u všech pacientů významně zvýšila v 16. měsíci, i když do 36. měsíce poklesla k hodnotám podobným hodnotám na začátku léčby. Pacienti s nejtěžšími poruchami plicní funkce začátku studie (měřeno jako procento předpokládané FVC) měli tendenci k nejmenšímu zlepšení.

Pro každou z předchozích léčebných skupin ze studie TKT024 a pro všechny léčebné skupiny bylo při většině kontrol zaznamenáno statisticky významné zvýšení absolutního objemu FVC v porovnání s výchozími hodnotami. Střední změna se pohybovala mezi 0,07 l až 0,31 l a procentní změna mezi 6,3 % až 25,5 % (maximum ve 30. měsíci). Střední a procentní změna oproti výchozím hodnotám byla největší u skupiny pacientů ze studie TKT024, kteří dostávali dávku jedenkrát týdně, a to ve všech časových bodech.

Při závěrečné kontrole mělo konečnou normalizovanou hladinu GAG v moči, která se nacházela pod horní hranicí normálu, 21/31 pacientů ze skupiny studie TKT024 dostávajících idursulfázu jednou týdně, 24/32 pacientů ze skupiny studie TKT024 dostávajících idursulfázu každý druhý týden a 18/31 pacientů ze studie TKT024 dostávajících placebo. Změna hladiny GAG v moči byla nejčasnějším projevem klinického zlepšení při léčbě idursulfázou a největší snížení hladiny GAG v moči bylo zaznamenáno během prvních čtyř měsíců léčby u všech léčebných skupin; změna mezi 4. a 36. měsícem byla malá. Čím vyšší byla hladina GAG v moči na začátku studie, tím větší bylo snížení hladin GAG v moči při léčbě idursulfázou.

Zmenšení objemu jater a sleziny zaznamenané na konci studie TKT024 (v 53. týdnu) přetrvalo u všech pacientů během prodloužené studie (TKT024EXT) bez ohledu na to, do které předchozí léčebné skupiny byli zařazeni. U 73 % (52 ze 71) pacientů s hepatomegalií na začátku léčby se objem jater navrátil k normálním hodnotám do 24. měsíce. Navíc se průměrný objem jater snížil do téměř maximální míry do 8. měsíce u všech dříve léčených pacientů; mírné zvýšení bylo pozorováno v 36. měsíci. Snížení průměrného objemu jater bylo zaznamenáno bez ohledu na věk, závažnost onemocnění, stav IgG protilátek nebo stav neutralizujících protilátek. Objem sleziny se navrátil k normálním hodnotám do 12. a 24. měsíce u 9,7 % pacientů se zvětšenou slezinou, kteří ve studii TKT024 dostávali idursulfázu jednou týdně.

Střední hodnota indexu hmotnosti levé komory srdeční (LVMI) zůstal u každé léčebné skupiny ze studie TKT024 stabilní po dobu 36 měsíců léčby idursulfázou.

V post-hoc analýze imunogenity u studií TKT024 a TKT024EXT (viz bod 4.8) bylo prokázáno, že mají pacienti buď „mis-sense“ mutaci nebo posunovou (frameshift) nebo nonsense mutaci. Po 105 týdnech expozice idursulfáze neovlivnil protilátkový status ani genotyp pokles ve velikosti jater a sleziny, ani vzdálenost v 6-minutovém testu chůze nebo měření vynucené vitální kapacity. Pacienti, u nichž byly pozitivní protilátky, vykazovali menší pokles močového výdeje glykosaminoglykanů než pacienti bez protilátek. Dlouhodobější účinky vzniku protilátek na klinické výsledky nebyly stanoveny.

Studie HGT-ELA-038

Toto byla otevřená, multicentrická, jednoramenná studie hodnotící podávání infuzí idursulfáze u chlapců s Hunterovým syndromem ve věku od 16 měsíců do 7,5 roku.

Léčba idursulfázou vedla až k 60% poklesu výdeje glykosaminoglykanů v moči a ke zmenšení velikosti jater a sleziny: výsledky byly srovnatelné s výsledky ve studii TKT024. Pokles byl zjevný v

18. týdnu a byl udržován do 53. týdne. Pacienti, u nichž došlo k vývoji vysokého titru protilátek, měli menší odpověď na idursulfázu hodnocený výdejem glykosaminoglykanů v moči a velikostí jater a sleziny.

Analýzy genotypů pacientů ve studii HGT-ELA-038

Pacienti byli klasifikováni do následujících skupin: missense mutace (13), kompletní delece/výrazné přeskupení (8) a posunová/splice site mutace (5). Jeden pacient nebyl klasifikován/byl neklasifikovatelný.

Genotyp s kompletní delecí/výrazným přeskupením byl nejčastěji spojen s vznikem vysokého titru protilátek a neutralizačních protilátek proti idursulfáze a vykazoval nejpravděpodobněji utlumenou odpověď na léčivý přípravek. Nebylo však možné přesně předpovědět individuální klinický výsledek na základě protilátkové odpovědi nebo genotypu.

Žádná klinická data nedokazují zlepšení neurologických projevů onemocnění.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem k vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Idursulfáza je vylučována prostřednictvím vazeb na selektivní receptory, včetně receptorů pro manózo-6-fosfát. Po proniknutí do buněk je lokalizována do celulárních lysosomů, čímž je distribuce tohoto proteinu omezena. Idursulfáza je odbourávána pomocí celkem dobře prostudovaného mechanismu hydrolyzy proteinů, jehož produktem jsou malé peptidy a aminokyseliny. Při nedostatečnosti funkce ledvin nebo jater se tedy nepředpokládá ovlivnění farmakokinetiky idursulfázy. Farmakokinetické parametry měřené během první infuze v 1. týdnu studie TKT024 (rameno s 0,5 mg/kg týdně) a HGT-ELA-038 jsou uvedeny v tabulce 3 a tabulce 4 níže jako funkce věku, resp tělesné hmotnosti.

Tabulka 3. Farmakokinetické parametry v 1. týdnu jako funkce věku ve studiích TKT024 a HGT-ELA-038

	Studie			
	HGT-ELA-038	TKT024		
Věk (roky)	1,4 až 7,5 (n=27)	5 až 11 (n=11)	12 až 18 (n=8)	> 18 (n=9)
C _{max} (µg/ml) Průměr ± SD	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
AUC _{0-∞} (min*µg/ml) Průměr ± SD	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
CL (ml/min/kg) Průměr ± SD	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V _{ss} (ml/kg) Průměr ± SD	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Pacienti ve studii TKT024 a HGT-ELA-038 byli také stratifikováni do pěti hmotnostních kategorií, které jsou uvedené v následující tabulce:

Tabulka 4. Farmakokinetické parametry v 1. týdnu jako funkce tělesné hmotnosti ve studiích TKT024 a HGT-ELA-038

Tělesná hmotnost (kg)	<20 (n=17)	≥ 20 a < 30 (n=18)	≥ 30 a < 40 (n=9)	≥ 40 a < 50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
C _{max} (μg/ml) Průměr ± SD	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
AUC _{0-∞} (min*μg/ml)	206,2 ± 33,9	234,3 ± 103,0	231,1 ± 681,0	260,2 ± 113,8	251,3 ± 86,2
CL (ml/min/kg) Průměr ± SD	2,5 ± 0,5	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,6	2,4 ± 1,0	2,4 ± 1,1
V _{ss} (ml/kg)	321 ± 105	397 ± 528	171 ± 52	160 ± 59	181 ± 34

Větší distribuční objem v ustáleném stavu (V_{ss}) byl pozorován v nejnižší hmotnostní skupině.

Celkově se nevyskytl žádný zjevný trend v systémové expozici nebo rychlost clearance idursulfázy s ohledem na věk nebo tělesnou hmotnost.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podání, reprodukční a vývojové toxicity a samčí reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj.

Studie na zvířatech prokázaly vylučování idursulfázy do mateřského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 20
Chlorid sodný
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky
Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána po dobu 8 hodin při 25 °C.

Po zředění

Z hlediska mikrobiologické bezpečnosti má být naředěný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba uchování přípravku po naředění by neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5ml injekční lahvička (sklo typ I) se zátkou (butylová pryž potažená fluoro-rezinem), jednodílným těsněním a modrým víčkem. Jedna injekční lahvička obsahuje 3 ml koncentráту pro infuzní roztok.

Velikost balení: 1, 4 a 10 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jedna injekční lahvička Elapraxe je určena pouze k jednomu použití a obsahuje 6 mg idursulfázy ve 3 ml roztoku. Elapraxe je určena pro intravenózní infuzi a před použitím se ředí roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na infuzi. Doporučuje se aplikovat celkový objem infuze pomocí 0,2 µm in-line připojeného filtru. Přípravek Elapraxe se nemá infundovat s jinými léčivými přípravky v infuzním setu.

- Počet injekčních lahviček, které se mají rozředit, se stanoví individuálně na základě pacientovy hmotnosti a doporučené dávky 0,5 mg/kg.
- Roztok v injekčních lahvičkách se nesmí používat, pokud má nežádoucí zbarvení nebo obsahuje částice. Roztok se nesmí protřepávat.
- Vypočítaný objem Elapraxe se odebere z adekvátního počtu injekčních lahviček.
- Potřebný objem Elapraxe se rozředí ve 100 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na infuzi. Sterilita připravovaného roztoku musí být pečlivě zajištěna, protože Elapraxe neobsahuje žádné konzervační ani bakteriostatická činidla, musí být dodržen aseptický postup. Naředený roztok by měl být promícháván jemně, nesmí se protřepávat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Shire Human Genetic Therapies AB
Lindhagensgatan 120
112 51 Stockholm, Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/365/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. ledna 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 9. září 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.