

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Elaprase 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с 3 ml концентрат съдържа 6 mg идурсулфаза (*idursulfase*). Един ml съдържа 2 mg идурсулфаза.

Идурсулфаза се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология в постоянна човешка клетъчна линия.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър до леко опалесциращ безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Препаратът (Elaprase) е показан за продължително лечение на пациенти със синдром на Хънтър (Мукополизахаридоза, тип II, МПЗ II).

Проведените клинични изпитвания не са включвали хетерозиготни жени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Elaprase трябва да се наблюдава от лекар или от друг медицински специалист с опит в лечението на пациенти със заболяването МПЗ II или други наследствени метаболитни нарушения.

Прилаганата доза Elaprase е 0,5 mg/kg телесно тегло веднъж седмично чрез интравенозна инфузия с продължителност 3 часа, която може да бъде редуцирана постепенно до 1 час, ако не се наблюдават свързани с инфузията реакции (вж. точка 4.4).

Вж. точка 6.6 за указания как се приготвя и прилага инфузионният разтвор.

Пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания

Липсва клиничен опит при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност. Вж. точка 5.2.

Пациенти в напреднала възраст

Липсва клиничен опит при пациенти, по-възрастни от 65 г.

Педиатрични пациенти

Дозата при деца и юноши е 0,5 mg/kg телесно тегло седмично.

Вж. точка 6.6 за указания как се приготвя и прилага инфузионният разтвор.

Липсва клиничен опит при деца на възраст под 5 г.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Подложени на терапия с идурсулфазе пациенти могат да развият свързани с инфузията реакции (вж. точка 4.8). Най-честите, свързани с инфузията реакции по време на клиничните изпитвания включват кожни реакции (обрив, пруритус, уртикария), пирексия, главоболие, хипертония и зачервяване. Свързаните с инфузията реакции са лекувани или облекчавани чрез намаляване на скоростта на инфузията, нейното прекъсване или с помощта на медикаменти като антихистаминови средства, антипиретици, ниски дози кортикостероиди (преднизон и метилпреднизолон) или бета-агонист под формата на аерозол. Прекратяване на лечението поради реакция към инфузията не се е наложило при нито един пациент в хода на клиничните проучвания.

Инфузията трябва да се прилага със специално внимание при пациенти с съществуващо тежко заболяване на дихателните пътища. Такива пациенти трябва да бъдат проследявани внимателно и инфузията трябва да се прави в подходяща клинична обстановка. Контролът на състоянието и лечението на такива пациенти трябва да се извършват с повишено внимание чрез ограничаване или прецизен мониторинг на използването на антихистаминни и други седативни лекарствени средства. В някои случаи може да се наложи прилагане на положително налягане в дихателните пътища.

Да се обсъди отлагане на инфузията при пациенти с остро фебрилно респираторно заболяване. Пациенти на кислородна терапия трябва да имат на разположение съответното устройство за това лечение в готовност за употреба, в случай че развият свързана с инфузията реакция.

Пациенти, образуващи IgM или IgG антитела, са изложени на по-висок риск от възникване на реакция към инфузията и други нежелани реакции, IgE антитела не са наблюдавани.

Както при всеки протеинов продукт за интравенозно приложение, при някои пациенти, лекувани с Elaprase, са наблюдавани анафилактични реакции с потенциал да прераснат в животозастрашаващи. Късно проявяващи се симптоми и признаци на анафилактични реакции са наблюдавани в продължение на до 24 часа след първоначалната реакция. Ако се прояви анафилактична реакция, инфузията трябва да бъде незабавно прекратена и да се започне съответно лечение и наблюдение. Трябва да се спазват действащите медицински стандарти за спешно лечение. Пациентите, получили тежки или неподдаващи се на лечение анафилактични реакции, могат да изискват продължително клинично проследяване. Пациенти, които са получили анафилактични реакции трябва да се лекуват с повишено внимание при повторно приложение на Elaprase.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма официални проучвания за взаимодействията на Elaprase.

На базата на метаболизма на идурсулфазе в клетъчните лизозоми той не би трябвало да влиза във взаимодействия, медиран от цитохром P450.

4.6 Бременност и кърмене

Elaprase не е показан при жени с детероден потенциал. Не са провеждани проучвания на репродуктивните функции при животни от женски пол. Не са установени ефекти върху мъжкия фертилитет в проучвания на репродуктивните функции върху плъхове.

Липсват проучвания на екскрецията на идурсулфазе в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Почти всички нежелани лекарствени реакции, съобщени за 32-мата пациенти, лекувани с 0,5 mg/kg Elaprase седмично в 52-седмичното плацебо контролирано проучване фаза II/III, са леки до умерено тежки. Най-чести са свързаните с инфузията реакции, като 202 от тях са съобщени за 22 от 32-мата пациенти след прилагане на общо 1 580 инфузии. При групата на лечение с плацебо са съобщени 128 свързани с инфузията реакции при 21 от 32-мата пациенти след прилагане на общо 1 612 инфузии. Тъй като по време на която и да е отделна инфузия може да се е появила повече от една реакция, свързана с инфузията, е вероятно горните данни да водят до завишена оценка на реалната честота на реакциите към инфузията. По същност и степен на тежест съответните реакции в групата на плацебо са подобни на тези в третираната група. Най-честите от тези, свързани с инфузията, реакции включват кожни реакции (обрив, пруритус, уртикария), пирексия, главоболие и хипертония. При лечение без прекъсване честотата на свързаните с инфузията реакции намалява във времето.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени в таблицата по-долу, като информацията е представена по системно-органични класове и честота. Честотата е представена като много чести (>1/10) или чести (>1/100, <1/10). Появяването на дадено събитие при отделен пациент се дефинира като често с оглед на броя лекувани пациенти. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите **лекарствени реакции** се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Нежеланите лекарствени реакции се дефинират като възникнали вследствие на лечението събития със суспектна причинно-следствена зависимост от него и изключват събития, не преценени като сериозни, за които има само едно съобщение при даден отделен пациент; събития, възникнали вследствие на лечението, чиято честотата е по-висока с поне 9% в сравнение с плацебо, също се считат за нежелани лекарствени реакции.

Системо-органичен клас	Нежелана лекарствена реакция (предпочитан термин)
Нарушения на нервната система Много чести: Чести:	главоболие замаяност, тремор
Нарушения на очите Чести:	увеличено слъзоотделяне
Сърдечни нарушения Чести:	аритмия*, цианоза
Съдови нарушения Много чести: Чести:	хипертония хипотония, зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	бронхоспазм, белодробна емболия*, кашлица, хриптене, тахипнея, диспнея
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	диспепсия коремни болки, гадене, диария, оток на езика
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	уртикария, обрив, пруритус оток на лицето, еритема, екзема

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция (предпочитан термин)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести:	болки в гърдите артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести:	пирексия, оток в мястото на приложението периферни отоци

*вж. сериозните нежелани реакции по-долу

Като цяло, сериозни нежелани реакции в рамките на проучванията са съобщени при общо 5 пациенти, получавали доза от 0,5 mg/kg седмично или през седмица. При четирима от тях в хода на една или няколко инфузии е наблюдаван пристъп на хипоксия, който е наложил кислородна терапия при 3-ма с тежко съществуващо обструктивно заболяване на дихателните пътища (2-ма със съществуваща трахеостомия). Най-тежкият пристъп, свързан с краткотраен гърч, е наблюдаван при този от тях, чиято инфузия е била приложена по време на фебрилна респираторна екзацербация. При четвъртия пациент със съществуващо респираторно заболяване с по-малка степен на тежест настъпва спонтанно отзвучаване на пристъпа малко след прекъсване на инфузията. Посочените събития не са рецидивирали при последващите инфузии след намаляване на скоростта на инфузията и преинфузионно приложение на лекарствени средства, обикновено ниски дози стероиди, антихистаминов продукт и бета-агонист под формата на аерозол. При петия пациент, със съществуваща кардиопатия, по време на проучването са диагностицирани камерна екстрасистолия и белодробна емболия.

Има постмаркетингови съобщения за анафилактоидни реакции. Моля, за допълнителна информация вижте точка 4.4 .

В рамките на всички проучвания 53/108 пациенти (49%) развиват в определен момент анти-идурсулфазе IgG антитела. Шест от IgG-позитивните пациенти също показват положителни резултати за IgM антитела, а 1 пациент – за IgA антитела. Нито един пациент не е развил IgE антитела по време на което и да е проучване. Общото съотношение на неутрализиращите антитела е 11/108 пациенти (10%). В 52-седмичното проучване показателите за серопозитивност достигат пик между 18-та и 27-та седмица, след което стабилно намаляват през остатъка от проучването.

Като цяло, пациенти с положителен резултат за IgG антитела е по-вероятно да имат свързани с инфузията събития, отколкото тези с отрицателен резултат. Но независимо от статуса на антителата, общите показатели за свързаните с инфузията събития намаляват във времето. Намаляването на екскрецията на глюкозаминогликани в урината е до известна степен по-малко при пациенти, при които се установяват циркулиращи анти-идурсулфазе антитела.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране на Elaprase.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Продукти повлияващи храносмилателната система и метаболизма – ензими, АТС код: A16AB09.

Синдромът на Хънтър е свързана с X-хромозомната болест, причинена от инсуфициентни нива на лизозомния ензим идуронат-2-сулфатаза. Идуронат-2-сулфатазата катаболизира глюкозаминогликаните (ГАГ) дерматан сулфат и хепаран сулфат чрез отцепване на свързаните с олигозахаридите сулфатни части. Поради липсата или недостига на ензима идуронат-2-сулфатаза при пациенти със синдром на Хънтър в клетките прогресивно се кумулират глюкозаминогликани, което води до клетъчно набъбване, органомегалия, тъканна деструкция и органно-системна дисфункция.

Идурсулфазе представлява пречистена форма на лизозомния ензим идуронат-2-сулфатаза и се произвежда в човешка клетъчна линия, като осигурява профил на гликозилиране при човека, който е аналогичен на този при естествено срещания се ензим без патологични отклонения. Идурсулфазе се секретира като гликопротеин, състоящ се от 525 аминокиселини и съдържа 8 N-свързани места на гликозилиране, които са заети от комплексни, хибридни и с високо съдържание на маноза олигозахаридни вериги. Идурсулфазе има молекулно тегло от приблизително 75 kD.

Лечението на пациенти със синдрома на Хънтър с интравенозно прилагане на Elaprase осигурява екзогенни количества от ензима за поемане от клетъчните лизозоми. Манозо-6-фосфатните (М6Р) остатъци върху олигозахаридните вериги позволяват специфично свързване на ензима с М6Р рецепторите върху клетъчната повърхност, което води до навлизане на ензима в клетката (клетъчна интернализация), насочването му към вътреклетъчните лизозоми и последващ катаболизъм на натрупаните ГАГ.

В две рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания са включени 108 пациенти-мъже със синдром на Хънтър и широка гама от симптоми, като 106 са продължили лечението в две открити проучвания, продължение на основното.

В 52-седмично рандомизирано двойно сляпо плацебо-контролирано клинично проучване 96 пациенти на възраст от 5 г. до 31 г. са лекувани с Elaprase 0,5 mg/kg седмично (n=32) или 0,5 mg/kg през седмица (n=32), или плацебо (n=32). Проучването включва пациенти с документирана недостатъчна активност на идуронат-2-фосфатазата, прогнозиран в проценти форсиран витален капацитет (FVC) <80% и степен на тежест на болестта в широк спектър.

Първичната крайна точка за ефикасност е двукомпонентен съставен резултат, базиращ се на сумата от ранговете на промяната от базисната стойност до края на проучването, на разстоянието, което пациентът преминава с ходене за 6 мин. (6-минутен тест с ходене или 6MWT) като мярка за издръжливост и % прогнозиран форсиран витален капацитет (FVC) като мярка на белодробната функция. Крайната точка се различава сигнификантно в сравнение с групата на плацебо при пациентите, получаващи ежеседмично лечение ($p=0,0049$).

Извършени са анализи на допълнителните клинични ползи по отделни компоненти на съставния резултат от първичната крайна точка – промяна на FVC като абсолютна стойност, промяна на нивата на ГАГ в урината, обеми на черния дроб и слезката, измерване на форсирания експираторен обем за 1 сек. (FEV_1) и промяна на левокамерната маса (LVM).

Крайна точка	52-седмично лечение по 0,5 mg/kg седмично			
	Маргинално претеглена (регистрирана пределна стойност) Средна стойност (стандартна грешка)		Средна разлика между лекуваните в сравнение с тези на плацебо (стандартна грешка)	Р-стойност (В сравнение с плацебо)
	Идурсулфазе	Плацебо		
Съставен (6MWT и %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
% прогнозиран FVC	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
FVC обем като абсолютна стойност (cc)	230,0 (40,0)	50,0 (40,0)	190,0 (60,0)	0,0011
Нива на ГАГ в урината (µg GAG/mg креатинин)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% промяна на чернодробния обем	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% промяна на обема на слезката	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Общо 11 от 31 (36%) пациенти в групата на ежеседмично лечение срещу 5 от 31 (16%) пациенти в групата на плацебо демонстрират увеличение на FEV₁ от поне 200 cc в или преди края на проучването, което показва зависимо от дозата подобрене на обструкцията на дихателните пътища. В края на проучването пациентите в групата на ежеседмично лечение демонстрират клинично значимо средно подобрене на FEV₁ от 15%.

Нивата на ГАГ в урината се нормализират до под горната граница на нормалните стойности (дефинирана като 126,6 µg ГАГ/mg креатинин) при 50% от пациентите на ежеседмично лечение.

80% (20 пациенти) от 25-те пациенти с патологично увеличен черен дроб при базисния преглед в групата на ежеседмично лечение показват редукция на чернодробния обем до границите на нормата в края на проучването.

Трима от 9-те пациенти с патологично увеличена слезка при базисния преглед в групата на ежеседмично лечение показват нормализиране на обема на слезката в края на проучването.

При базисния преглед приблизително половината от пациентите в групата на ежеседмично лечение (15 от 32; 47%) показват левокамерна хипертрофия, определена като индекс на левокамерната маса (LVM) >103 g/m². В края на проучването стойностите на LVM се нормализират при 6 (40%) от тях.

Липсват клинични данни, показващи полза за неврологичните прояви на това разстройство.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „Извънредни обстоятелства”.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е възможно да се разполага с пълната информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата (EMA) ще извършва преглед на новата информация за продукта и ще актуализира тази КХП според изискванията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Идурсулфазе се усвоява чрез селективни рецептор-медиирани механизми, включващи свързване с манозо-6-фосфатните рецептори. След клетъчната интернализация се локализира в рамките на клетъчните лизозоми, като по този начин се ограничава разпределението на протеина. Разграждането на идурсулфазе се извършва чрез по принцип добре проучените механизми на белтъчна хидролиза, като в резултат се получават малки пептиди и аминокиселини и, следователно, не се очаква увреждане на бъбречната или чернодробната функция да повлияе на фармакокинетиката на идурсулфазата.

При 10 пациенти фармакокинетиката е оценена на 1-вата и 27-мата седмица след прилагане на 0,5 mg/kg седмично като 3-часова инфузия. След 27 седмици лечение не се установяват разлики във фармакокинетичните параметри.

Параметър	Седмица 1 (стандартно отклонение)	Седмица 27 (стандартно отклонение)
C _{max} (µg/ml)	1,5 (0,6)	1,1 (0,3)
AUC (min* µg/ml)	206 (87)	169 (55)
T _{1/2} (min)	44 (19)	48 (21)
Cl (ml/min/kg)	3,0 (1,2)	3,40 (1,0)
V _{ss} (% BW)	21 (8)	25 (9)

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност на еднократната доза, токсичност при многократно приложение и за мъжкия фертилитет. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност при животни от женски пол.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 20
Натриев хлорид
Двуосновен натриев фосфат, хептахидрат
Едноосновен натриев фосфат, монохидрат
Стерилна вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в т.6.6.

6.3 Срок на годност

2 години
Демонстрирана е химична и физична стабилност след отваряне на опаковката с продължителност 8 часа при 25°C.
От гледна точка на микробиологичната безопасност продуктът трябва да се употреби веднага след разреждането. Ако не се употреби веднага, потребителят носи отговорност за срока на съхранение след първо отваряне на опаковката и за условията преди неговата употреба, като те не трябва да бъдат по-продължителни от 24 часа при 2 до 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение на разреждения лекарствен продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

3 ml концентрат за инфузионен разтвор във флакон от 5 ml (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума с покритие от съдържаща флуор смола), с обкатка и синя отчупваща се капачка.

Опаковки по 1, 4 и 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон с Elaprase е предназначен само за еднократна употреба и съдържа 6 mg идурсулфазе в 3 ml разтвор. Elaprase е предназначен за интравенозна инфузия и трябва да бъде разреждан с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%) преди употреба.

- Да се определи броят на флаконите, подлежащи на разреждане на базата на индивидуалното тегло на пациента и препоръчаната доза от 0,5 mg/kg.
- Разтворът във флаконите да не се използва, ако е обезцветен или съдържа видими частици. Да не се разклаща.
- Да се изтегли изчисленият обем Elaprase от съответния брой флакони.
- Общият необходим обем Elaprase да се разрежи със 100 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Трябва да се полагат грижи за осигуряване на стерилността на приготвяните разтвори, тъй като Elaprase не съдържа никакви консерванти или бактериостатични агенти; трябва да се спазва асептична техника. След разреждане разтворът трябва да се разбърка внимателно, но да не се разклаща.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Human Genetic Therapies AB, Svärdvägen 11D, 182 33 Danderyd, Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/365/001-003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

08.01.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНОТО(НИТЕ)
АКТИВНО(И) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА
РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ)
ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- В. КОНКРЕТНИ ЗАДЪЛЖЕНИЯ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНОТО(НИТЕ) АКТИВНО(И) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологичното активно вещество

Shire (TK3)
205 Alewife Brook Parkway
Cambridge, MA 02138
САЩ

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Shire Human Genetic Therapies AB
Åldermansgatan 2, Box 1117, 221 04 Lund
Sweden

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, описана във версия 03, която е представена в Модул 1.8.1. от Заявлението за разрешаване за употреба, е внедрена и функционира преди пускането на продукта на пазара и докато е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извърши проучванията и допълнителните дейности по лекарствена безопасност, описани подробно в Плана за лекарствена безопасност, съгласно версия 02 на Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2. от Заявлението за разрешаване за употреба и последващите актуализации на ПУР, съгласувани от СНМР.

Съгласно Указание на СНМР относно системите за управление на риска при лекарствените продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР трябва да бъде подаден едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да бъде подаден:

- * Когато се получи нова информация, която може да окаже влияние върху настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите по минимизиране на риска

- * В рамките на 60 дни след достигане на важен момент (във връзка с лекарствената безопасност или минимизирането на риска)
- * По поискване от ЕМЕА

В. КОНКРЕТНИ ЗАДЪЛЖЕНИЯ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежателят на разрешението за употреба трябва да изпълни следната програма за изследвания в рамките на конкретен период, резултатите от която служат за основа на годишната преоценка на профила полза/риск.

Клинични аспекти

1. Да проведе планираните изследвания за имуногенност и с определена субпопулация (под 5 години) със следния предлаган график.

НOS (Проучване на крайните резултати при синдрома на Хънтър)

Наличен окончателен протокол	Завършен
Включване на пациенти	Започнато
Анализ на данните	При годишната преоценка

Подпроучване за имуногенност

Наличен окончателен протокол	Завършен
Включване на пациенти	31.10.2008
Окончателен анализ на данните	30.09.2012

Подпроучване под 5 години

Наличен окончателен протокол	Завършен
Включване на пациенти	Започнато
Окончателен анализ на данните	30.11.2010

2. Да предостави данни относно имуногенността след повторно излагане на въздействието на идурсулфазе с годишните периодични доклади за безопасност (PSURs).
3. Да оцени следните дългосрочни клинични крайни точки предимно чрез проучване на крайните резултати при синдрома на Хънтър. Тези данни ще бъдат преоценявани ежегодно и резултатите съобщавани и обсъждани в рамките на Годишните преоценки.
 - Оценка на дългосрочна белодробна заболяемост (например честота на инфекции, статус на белодробната функция) и смъртност
 - Оценка на дългосрочната сърдечносъдова заболяемост (например честота на събития и ехокардиографски данни, когато има такива) и смъртност
 - Оценка на типове дългосрочна екскреция на глюкозаминогликани в урината
 - Оценка на дългосрочни нива на антитела, изотип и корелация с други терапевтични параметри

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ / 1, 4, 10 ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Elaprase 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.
Idursulfase

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Един флакон съдържа 6 mg идурсулфаза. Един ml съдържа 2 mg идурсулфаза.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Полисорбат 20
Натриев хлорид
Двуосновен натриев фосфат, хептахидрат
Едноосновен натриев фосфат, монохидрат
Стерилна вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон [4, 10 флакона] 3 ml концентрат за инфузионен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение
Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: (ММ/ГГГГ)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всички неизползвани количества от продукта или отпадъчни материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Human Genetic Therapies AB, Svärdvägen 11D, 182 33 Danderyd, Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/365/001-003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Не е приложимо. В съответствие с методичното ръководство относно изискванията за използване на брайлова азбука при означенията върху опаковката и листовката, при продукти, които са предназначени за приложение само от медицински специалисти, какъвто е случаят с Elaprase, няма нужда от такива означения.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Elaprase 2 mg/ml стерилен концентрат
Idursulfase За интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: (ММ/ГГГГ)

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: (номер)

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Elaprase 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор. Idursulfase (Идурсулфаза)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да започнат да ви прилагат това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Elaprase и за какво се използва.
2. Какво е необходимо да знаете преди да Ви бъде приложен Elaprase.
3. Как се прилага Elaprase.
4. Възможни нежелани реакции.
5. Съхранение на Elaprase.
6. Допълнителна информация.

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ELAPRASE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Elaprase се използва като ензимна заместваща терапия за лечение на синдрома на Хънтър (Мукополизахаридоза, тип II), когато нивото на ензима идуронат-2-сулфатаза в организма е по-ниско от нормалното.

2. КАКВО Е НЕОБХОДИМО ДА ЗНАЕТЕ, ПРЕДИ ДА ВИ БЪДЕ ПРИЛОЖЕН ELAPRASE

Има ли някаква причина да не ви се прилага Elaprase?

Ако сте алергични (свърхчувствителни) към идурсулфаза или към някоя от останалите съставки на Elaprase.

Обърнете специално внимание при употребата на Elaprase!

Когато ви лекуват с Elaprase можете да получите реакции по време на или след дадена инфузия (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции”). Най-честите симптоми са сърбеж, обрив, уртикария, температура, главоболие, повишено кръвно налягане и зачервяване на лицето (руменина). Независимо от появата на тези симптоми, в повечето случаи приложението на Elaprase може да продължи. Ако в периода след въвеждане на Elaprase получите алергична **нежелана реакция**, трябва незабавно да се свържете със своя лекар. Могат да ви бъдат предписани допълнителни лекарства, като антихистамини и кортикостероиди, за лечение или предотвратяване на реакции от алергичен тип.

Ако се появят тежки алергични реакции (от анафилактичен тип), Вашият лекар незабавно ще спре инфузията и ще започне да Ви прилага подходящо лечение. Може да се наложи да останете в болница.

Прием на други лекарства

Няма известни взаимодействия на Elaprase с други лекарства.

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Прием на Elaprase с храни и напитки

Взаимодействия с храни и напитки са малко вероятни поради начина на разграждане на продукта в човешкия организъм.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не е известно дали Elaprase влияе върху способността за шофиране и работата с машини.

3. КАК СЕ ПРИЛАГА ELAPRASE

Преди употреба Elaprase трябва да се разрежи с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Обичайната доза е инфузия на 0,5 mg (половин милиграм) на килограм от телесното Ви тегло. След разреждането Elaprase се въвежда по венозен път (капково със система). Обикновено инфузията е с продължителност от 1 до 3 часа и се извършва всяка седмица.

Ако ми е приложена по-голяма от необходимата доза Elaprase?

Няма съобщения за случаи на предозиране на Elaprase.

Ако са пропуснали да ви приложат Elaprase

Моля, свържете се с Вашия лекар, ако сте пропуснали поредна инфузия на Elaprase.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Elaprase може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени и са свързани с инфузията, но някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. С времето броят на тези свързани с инфузията реакции намалява.

Много честите нежелани реакции (повече от 1 на 10) са:

- Главоболие;
- Повишено кръвно налягане;
- Болки в гръдния кош;
- Уртикария, обрив, сърбеж;
- Оток в мястото на инфузията.

Честите нежелани реакции (повече от 1 на 100) са:

- Замаяност, тремор,
- Насълзяване на очите;
- Промени в сърдечната дейност, синкава кожа;
- Понижено кръвно налягане, зачервяване на лицето (руменина);
- Трудно дишане, хриптене, кръвен съсирек в белодробната артерия, кашлица, ускорено дишане;
- Коремни болки, гадене, диария, оток на езика;

- Оток на лицето, кожни лезии (зачервяване, екзема);
- Ставни болки;
- Отичане на крайниците.

Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате проблеми с дишането с или без посиняване на кожата.

Ако някой от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА ELAPRASE

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Elaprase след срока на годност отбелязан върху етикета след изреча „Годен до:”. Срока на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Не използвайте Elaprase, ако забележите обезцветяване или наличие на чужди тела.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Elaprase

Активната съставка е идурсулфазе, която представлява форма на ензима идуронат-2-сулфатаза в човешкия организъм. Идурсулфазе се произвежда чрез технология на генното инженерство в човешка клетъчна линия.

Един флакон Elaprase съдържа 6 mg Идурсулфазе. Един ml съдържа 2 mg Идурсулфазе.

Другите съставки са:

- Полисорбат 20
- Натриев хлорид
- Двуосновен натриев фосфат, хептахидрат
- Едноосновен натриев фосфат, монохидрат
- Стерилна вода за инжекции

Как изглежда Elaprase и какво съдържа опаковката

Elaprase представлява концентрат за инфузионен разтвор. Предлага се в стъклени флакони под формата на бистър до леко опалесциращ безцветен разтвор.

Един флакон съдържа 3 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Elaprase се предлага в опаковки по 1, 4 и 10 флакона в опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Shire Human Genetic Therapies AB, Svärdvägen 11D, 182 33 Danderyd, Швеция

Производител

Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 2, PO Box 1117, SE 221 04 Lund, Швеция

Дата на последно одобрение на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „Извънредни обстоятелства”.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е възможно да се разполага с пълната информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) ще извършва преглед на новата информация за продукта и ще актуализира тази листовка според изискванията.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.emea.europa.eu>. Там са посочени и връзки към други уеб сайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.

<-----

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба, и изхвърляне

1. Да се изчисли общата доза за приложение и броят на необходимите флакони с Elaprase.
2. Общият необходим обем Elaprase концентрат за инфузионен разтвор да се разрежи със 100 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9% w/v). Трябва да се полагат грижи за осигуряване на стерилността на приготвяните разтвори, тъй като Elaprase не съдържа никакви консерванти или бактериостатични агенти; трябва да се спазва асептична техника. След разреждане разтворът трябва да се разбърка внимателно, но да не се разклаща.
3. Преди прилагане разтворът трябва да се огледа за наличие на видими частици и обезцветяване. Да не се разклаща.
4. Препоръчва се инфузията да започне възможно най-скоро. След разреждането разтворът показва химична и физична стабилност в течение на 8 часа при 25°C, както е било демонстрирано.
5. При инфузия Elaprase да не се въвежда едновременно с други препарати в една и съща интравенозна система.
6. Само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.