

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELAPRASE 2 mg/ml infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon 6 mg idursulfaz içerir.

Her ml'de 2 mg idursulfaz* içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her flakon 24,0 mg sodyum klorür, 2,97 mg dibazik sodyum fosfat heptahidrat, 6,75 mg monobazik sodyum fosfat monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

* İdursulfaz, kesintisiz bir insan hücresi dizisinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti (steril konsantre).

Berrak ila hafif opalesan (yanar-döner), renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Anafilaktoid/anafilaktik reaksiyonlar

ELAPRASE tedavisi uygulanan hastalarda ilk uygulamada ve takip eden uygulamalarda anafilaksi/anafilaktoid reaksiyonlar gözlenebilir. Bazı hastalarda tedavi başladıktan seneler sonra yaşamı tehdit edebilecek olan anafilaktoid/anafilaktik reaksiyonlar gözlenmiştir. Ayrıca, ilk anafilaksi reaksiyonundan sonra 24 saat içerisinde anafilaktoid/anafilaktik reaksiyonların geç ortaya çıkan bulgu ve belirtileri de görülebilir. Eğer bir anafilaktoid/anafilaktik reaksiyon meydana gelirse, infüzyona derhal ara verilmeli ve uygun tedavi ve gözlem başlatılmalıdır. Acil durum tedavilerine yönelik güncel tıbbi standart takip edilmelidir. Ağır veya refrakter anafilaktoid/anafilaktik reaksiyonlar yaşayan hastaların uzun süre klinik gözlem altında tutulması gerekebilir. Anafilaktoid/anafilaktik reaksiyonlar yaşayan hastalarda, ELAPRASE'a tekrar başlanırken dikkatli olunmalı, infüzyon sırasında acil durum resüsitasyonu için uygun şekilde eğitilmiş personel ve ekipman (adrenalin dahil)

hazır bulundurulmalıdır. Aşırı duyarlılık kontrol altına alınmıyorsa, ciddi veya yaşamı tehdit eden aşırı duyarlılık tekrar uygulama için bir kontrendikasyondur (Bkz. Bölüm 4.3).

4.1 Terapötik endikasyonlar

ELAPRASE, Hunter sendromu (Mukopolisakkaridoz Tip II, MPS II) olan hastaların uzun dönem tedavisinde endikedir.

Klinik denemelerde heterozigot kadınlar üzerinde çalışılmamıştır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ELAPRASE tedavisi MPS II hastalığı veya diğer kalıtsal metabolik hastalıkları olan hastaların tedavisinde deneyimli bir hekim veya sağlık uzmanının gözetiminde uygulanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ELAPRASE, her hafta intravenöz infüzyonla 3 saatlik periyotta 0,5 mg/kg vücut ağırlığı dozunda uygulanır ve bu süre, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar gözlenmezse kademeli olarak 1 saate düşürülebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama Şekli:

İntravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

Uygulamadan önceki tıbbi ürünün 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür infüzyonluk çözeltisinde seyreltilmesine yönelik talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Klinikte birkaç ay tedavi gören ve infüzyonlarını iyi tolere eden hastalar için evde ELAPRASE infüzyonu düşünülebilir. Evde yapılan infüzyonlar, bir hekimin veya diğer bir sağlık çalışanının gözetiminde gerçekleştirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik deneyim yoktur (Bkz. Bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üstündeki hastalarda klinik deneyim yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuk ve adolesanlar için doz, haftalık 0,5 mg/kg vücut ağırlığıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Aşırı duyarlılık kontrol altına alınmadığında veya etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı şiddetli veya yaşamı tehdit eden aşırı duyarlılık

durumlarında kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

İdursulfazla tedavi edilen hastalarda infüzyonla ilişkili reaksiyonlar gelişebilir (Bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışmalar sırasında, infüzyonla ilişkili en yaygın reaksiyonlar cilt reaksiyonları (döküntü, kaşıntı, ürtiker), pireksi, baş ağrısı, hipertansiyon ve sıcak basması içermektedir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar, infüzyon hızının yavaşlatılması, infüzyona ara verilmesi ve antihistaminikler, düşük dozda kortikosteroidler (prednizon ve metilprednizolon) gibi ilaçların uygulanması veya beta agonist nebulizasyonu ile tedavi edilmiş veya iyileştirilmiştir. Klinik çalışmalarda hiçbir hasta bir infüzyon reaksiyonu nedeniyle tedaviyi kesmemiştir.

Altta yatan ciddi hava yolu hastalığı olan hastalara infüzyon uygulanırken özellikle dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar yakından izlenmeli ve infüzyon, uygun klinik koşullarda uygulanmalıdır. Antihistaminiklerin ve diğer sedatif ilaçların kullanımı sınırlandırılarak veya izlenerek, bu hastaların yönetimi ve tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Bazı hastalarda pozitif hava yolu basıncının başlatılması gerekli olabilir.

Akut febril respiratuvar hastalığı olan hastalarda infüzyonun geciktirilmesi düşünülmelidir. Oksijen takviyesi kullanılan hastalarda, infüzyonla ilişkili bir reaksiyon görülmesi olasılığına karşı infüzyon sırasında bu tedavi hazır bulundurulmalıdır.

Tam delesyon / geniş yeniden düzenleme mutasyonu olan hastalar

Tam delesyon / geniş yeniden düzenleme mutasyonu olan pediyatrik hastalarda, ELAPRASE maruziyetine yanıt olarak nötralizan antikorlar dahil antikor gelişme riski yüksektir. Bu genotipi olan hastalarda infüzyonla ilişkili advers olayların oluşma olasılığı daha yüksektir ve bu hastalar, yanlış-anlamli (missense) mutasyonu olan hastalara kıyasla glikozaminoglikanların idrarla atılma, karaciğer boyutu ve dalak hacminde azalma ile değerlendirildiği gibi az yanıt eğilimi gösterirler. Hastaların yönetimi her hasta için bireysel olarak belirlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Sodyum:

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ELAPRASE ile ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Hücrel lizozomlardaki metabolizmasına dayanarak, idursulfazın sitokrom P450 aracılı

etkileşimlerde rol oynaması beklenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ELAPRASE'nin kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak, gebelik dönemi ve laktasyon döneminde kullanımı ile ilgili riskler göz önünde bulundurularak uygun bir kontrasepsiyon yöntemi önerilebilir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda idursulfaz kullanımına ilişkin veri mevcut değildir veya sınırlı veri mevcuttur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Önlem olarak gebelik sırasında ELAPRASE kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

İdursulfazın insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, idursulfazın sütle atıldığını göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Yeni doğana/bebeklere yönelik risk dışlanamaz. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ELAPRASE tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ELAPRASE tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Erkek sıçanlardaki üreme çalışmalarında erkek fertilitesi üzerinde bir etki gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

ELAPRASE araç ya da makine kullanımı üzerinde etkiye sahip değildir veya etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

TKT024 faz II/III 52 haftalık plasebo kontrollü çalışmada haftada 0,5 mg/kg ELAPRASE ile tedavi

edilen 32 hasta için bildirilen advers reaksiyonlar şiddet olarak neredeyse tamamen hafif ila orta şiddetliydi. En sık bildirilen advers reaksiyonlar, infüzyonla ilgili reaksiyonlar olup bunların 202'si, toplam 1580 infüzyon uygulamasının ardından 32 hastanın 22'sinde bildirilmiştir. Plasebo tedavi grubunda, toplam 1612 infüzyon uygulamasının ardından 32 hastanın 21'inde 128 infüzyonla ilgili reaksiyon bildirilmiştir. Herhangi bir infüzyon sırasında birden fazla infüzyonla ilgili reaksiyon meydana gelmiş olabileceğinden, yukarıdaki sayıların infüzyon reaksiyonlarını olduğundan yüksek tahmin etme olasılığı vardır. Plasebo grubundaki ilgili reaksiyonlar tedavi edilen gruptakilerle mahiyeti ve şiddeti açısından benzerdi. Bu infüzyonla ilgili reaksiyonların en sık olarak bildirilenleri arasında kütanöz reaksiyonlar (döküntü, kaşıntı, ürtiker ve eritem), pireksi, yüzde kızarma, hırıltılı solunum, dispne, baş ağrısı, kusma, abdominal ağrı, bulantı ve göğüste ağrı yer almıştır. İnfüzyonla ilgili reaksiyonların sıklığı devamlı tedaviyle zamanla azalma göstermiştir.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda sistem organ sınıfı ve frekanslarına göre sunulan bilgilerle listelenmiştir.

Tablo 1'de listelenen advers reaksiyonların sıklığı, aşağıdaki düzen kullanılarak tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tek bir hastada bir advers reaksiyonun oluşması, tedavi edilen hasta sayısı göz önünde tutularak yaygın olarak tanımlanmaktadır. Her sıklık derecesi grubunda yan etkiler azalan ciddiye sırasına göre sunulmaktadır. Sadece pazarlama sonrası dönemde bildirilen advers reaksiyonlar da "bilinmiyor" (mevcut verilerden tahmin edilemiyor) sıklığı ile tabloya dahil edilmiştir.

Tablo 1: ELAPRASE ile tedavi edilen hastalarda klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon (Tercih Edilen Terim)			
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Anafilaktoid / anafilaktik reaksiyon
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Baş dönmesi (sersemlik hali), titreme		
Kardiyak hastalıklar		Siyanoz, aritmi, taşikardi		
Vasküler hastalıklar	Sıcak basması	Hipertansiyon, Hipotansiyon		

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon (Tercih Edilen Terim)			
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Hırıltılı solunum (wheezing), dispne	Hipoksi, bronkospazm, öksürük	Taşipne	
Gastrointestinal hastalıklar	Abdominal ağrı, bulantı, diyare, kusma	Dilde şişme, dispepsi		
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Ürtiker, deri döküntüsü, kaşıntı, eritem			
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Artralji		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Pireksi, göğüs ağrısı	İnfüzyon yerinde şişme, Yüzde ödem, periferik ödem		
Yaralanma ve zehirlenme	İnfüzyonla ilgili reaksiyon			

Seçilen yan etkilerin açıklaması

Çalışmalarda, haftada veya iki haftada bir 0,5 mg/kg almış olan toplam 5 hastada ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Dört hasta bir veya birden fazla infüzyon sırasında hipoksi nöbeti geçirmiş ve buna bağlı olarak, altta yatan ciddi obstruktif hava yolu hastalığı olan 3 hastada oksijen tedavisi gerekmiştir (2 hastada önceden var olan trakeostomi mevcuttur). En şiddetli atak ateşli bir solunum hastalığı olan bir hastada meydana gelmiş olup infüzyon sırasında hipoksiyle ilişkilendirilmiş ve kısa bir nöbete yol açmıştır. Altta yatan hastalığı daha az şiddetli olan dördüncü hastada, infüzyona ara verdikten kısa bir süre sonra kendiliğinden düzelme olmuştur. Bu olaylar daha düşük infüzyon hızı kullanılarak yapılan takip eden infüzyonlarla ve infüzyon öncesi tıbbi ürünlerin, genellikle düşük dozlu steroidler, antihistaminik ve beta-agonist nebulizasyon uygulanmasıyla tekrar etmemiştir. Önceden var olan kardiyopatisi olan beşinci hastaya çalışma sırasında ventriküler prematüre kompleksler ve pulmoner embolizm teşhisi konulmuştur.

Anafilaktoid/anafilaktik reaksiyonlara dair pazarlama sonrası bildirimler mevcuttur (Bkz. Bölüm 4.).

Tam delesyon/geniş yeniden düzenleme mutasyonu olan hastaların infüzyonla ilgili advers olaylar geliştirme ihtimali daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.4).

İmmünojenisite

4 klinik çalışmada (TKT008, TKT018, TKT024 ve TKT024EXT), 53/107 hasta (%50) bir noktada anti-idursulfaz IgG antikorlarını geliştirmiştir. Genel nötralizan antikor oranı 26/107 hasta (%24) olmuştur.

TKT024/024EXT çalışmalarından alınan post-hoc immünojenisite veri analizinde, haftada 0,5 mg/kg ELAPRASE ile tedavi edilen hastaların %51'i (32/63) anti-ELAPRASE antikorları açısından pozitif test sonucu veren en az 1 kan örneği vermiş ve %37'si (23/63) en az 3 ardışık çalışma ziyaretinde antikor açısından pozitif test sonucu vermiştir. Yüzde yirmi biri (13/63) en az bir kez nötralizan antikor açısından pozitif test sonucu vermiştir ve %13 (8/63) en az 3 ardışık çalışma ziyaretinde nötralizan antikor yönünden pozitif test sonucu vermiştir.

Klinik çalışma HGT-ELA-038'de 16 aylıktan 7,5 yaşına kadar olan çocuklarda immünojenisite değerlendirilmiştir. 53 haftalık çalışmada, hastaların %67,9'u (28'de 19) anti-ELAPRASE antikorları açısından pozitif test sonucu veren en az 1 kan örneği vermiş ve %57,1'i (28'de 16) en az üç ardışık çalışma ziyaretinde antikor açısından pozitif test sonucu vermiştir. Hastaların yüzde elli dördü en az bir kez nötralizan antikor açısından pozitif test sonucu vermiştir ve hastaların yarısı en az üç ardışık çalışma ziyaretinde nötralizan antikor yönünden pozitif test sonucu vermiştir.

Tam delesyon / geniş yeniden düzenleme mutasyonu olan tüm hastalar antikor geliştirmiş olup, bunların çoğunluğu da (7/8) en az 3 ardışık durumda nötralizan antikorlar yönünden pozitif test sonucu vermiştir. Çerçeve kayması/bağlantı bölgesi mutasyonu olan tüm hastalar antikor geliştirmiş olup, bunların 4/6'sı en az 3 ardışık çalışma ziyaretinde nötralizan antikorlar yönünden pozitif test sonucu vermiştir. Negatif antikorlu hastalar, yanlış-anlamli (missense) mutasyonu grubunda bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda bildirilen advers reaksiyonlar genel olarak yetişkinlerde bildirilenlerle benzer bulunmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr ; e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

ELAPRASE ile doz aşımı hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Kanıtlar, bazı hastaların aşırı dozdan dolayı anafilaktoid reaksiyon yaşayabileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer beslenme yolu ve metabolizma ürünleri – enzimler
ATC kodu: A16AB09.

Etki mekanizması:

Hunter sendromu, lizozomal enzim iduronat-2-sulfatazın yetersiz düzeylerinden kaynaklanan X-kromozomuna bağlı bir hastalıktır. İduronat-2-sulfataz, glikozaminoglikanlar (GAG) dermatan sülfat ve heparan sülfatı oligosakkarit-bağlı sülfat kısımlarının ayrılması yoluyla katabolize eder. Hunter sendromlu hastalarda iduronat-2-sulfataz enziminin bulunmaması veya hatalı olması nedeniyle, glikozaminoglikanlar hücrelerde ilerleyici olarak birikerek hücre büyümesi, organomegali, doku harabiyeti ve organ sistem işlev bozukluğuna yol açar.

İdursulfaz, lizozomal enzim iduronat-2-sulfatazın saflaştırılmış bir şekli olup insan glikozilasyon profili sağlayan bir insan hücre dizisinde üretilir ve bu doğal olarak oluşan enzime benzerdir. İdursulfaz, 525 aminoasitli bir glikoprotein olarak salgılanır ve kompleks, hibrit ve yüksek mannoz tipi oligosakkarit zincirini bağlayan 8 adet N-bağlı glikozilasyon bölgesi içerir. İdursulfazın molekül ağırlığı yaklaşık 76 kD'dir.

Hunter sendromu hastalarının intravenöz ELAPRASE ile tedavisi, hücrel lizozomlar içerisine alım için eksojen enzim sağlar. Oligosakkarit zincirleri üzerindeki mannoz-6-fosfat (M6P) enzimin hücre yüzeyi üzerindeki M6P reseptörlerine spesifik bağlanmasına olanak sağlar ve enzimin hücrel olarak içselleştirilmesine (internalizasyonuna) yol açarak hücre içi lizozomları ve birikmiş GAG'ın takip eden katabolizmasını hedefler.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

ELAPRASE'in etkililik ve güvenliliği üç klinik çalışmada gösterilmiştir: Yetişkinlerde ve 5 yaşın üzerindeki çocuklarda iki adet randomize, plasebo kontrollü çalışma (TKT008 ve TKT024) ve 16 aylık ila 7,5 yaş arasındaki çocuklarda bir adet açık etiketli, güvenlilik çalışması (HGT-ELA-038).

Geniş spektrumlu semptomları olan toplam 108 erkek Hunter sendromu hastası, iki adet randomize plasebo kontrollü klinik çalışmaya kaydolmuş ve 106'sı iki adet açık etiketli uzatma çalışmasında tedaviyi sürdürmüştür.

Çalışma TKT024

52 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, 5 ila 31 yaş arasındaki 96 hasta her hafta 0,5 mg/kg ELAPRASE (n=32) veya iki haftada bir 0,5 mg/kg ELAPRASE (n=32) veya plasebo (n=32) almışlardır. Çalışma, iduronat-2-sulfataz enzim aktivitesinde belgelendirilmiş bir eksikliği olan öngörülen FVC < %80 ve geniş spektrumlu hastalık şiddetine sahip hastaları içermiştir.

Primer etkililik sonlanma noktası başlangıçtan çalışmanın sonuna kadar olan dayanıklılık ölçütü

olarak altı dakikada yürünen mesafedeki (6 dakika yürüme testi veya 6MWT) ve pulmoner fonksiyonun bir ölçütü olarak % öngörülen zorlamalı soluk kapasitesindeki (FVC) değişiklik seviyelerinin toplamına bağlı iki bileşenli kompozit bir skordu. Bu sonlanma noktası haftada bir tedavi alan hastalar için plasebodan anlamlı şekilde farklıydı (p=0,0049).

Primer sonlanma noktası kompozit skorunun tek tek bileşenleri, FVC'deki mutlak değişiklikler, idrar GAG düzeyleri, karaciğer ve dalak hacimlerindeki değişiklikler ve 1 saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV₁) ve sol ventrikül kitlesindeki (LVM) değişiklikler üzerinde ilave klinik yarar analizleri gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: Haftada 0,5 mg/kilo'da yapılan pivotal klinik çalışmadan sonuçlar (Çalışma TKT024)

Sonlanma Noktası	52 Haftalık Tedavi			
	Haftada 0,5 mg/kg			
	Marjinal Ağırlıklandırılmış (OM) Ortalama (SE)		Plaseboyla Karşılaştırmalı Ortalama Tedavi Farkı (SE)	P-değeri (Plasebo ile karşılaştırmalı)
İdursulfaz	Plasebo			
Kompozit (6MWT ve %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
% Öngörülen FVC	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
FVC Mutlak Hacim (L)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
İdrar GAG Düzeyleri (µg GAG/mg kreatinin)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	< 0,0001
Karaciğer Hacminde % Değişiklik	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	< 0,0001
Dalak Hacminde % Değişiklik	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	< 0,0001

Haftalık tedavi grubundaki 31 hastadan 11'i (%36) plasebo grubundaki 31 hastadan ise 5'inde (%16) çalışmanın sonunda veya sonundan önce en az 0,02'lik bir FEV₁ artışı görülmüştür ve bu durum hava yolu obstrüksiyonunda dozla ilgili bir iyileşmeye işaret etmektedir. Haftalık tedavi grubundaki hastalar çalışmanın sonunda FEV₁'de klinik olarak anlamlı %15'lik ortalama bir iyileşme yaşamışlardır.

İdrar GAG düzeyleri, haftalık tedavi alan hastaların %50'sinde normalin üst sınırının altında normalize olmuşlardır (126,6 µg GAG/mg kreatinin olarak tanımlanır).

Haftalık tedavi grubunda başlangıçta anormal büyük karaciğere sahip 25 hastadan %80'inde (20 hasta) karaciğer hacmi çalışmanın sonu itibariyle normal aralık dahilinde olacak şekilde azalmıştır.

Haftalık tedavi grubunda anormal büyük dalağa sahip 9 hastadan 3'ünün dalak hacimleri çalışmanın sonu itibariyle normale dönmüştür.

Haftalık tedavi grubundaki hastaların yaklaşık yarısında (15/32; %47) başlangıçta sol ventrikül hipertrofisi bulunmaktaydı (LVM indeksi >103 g/m²). Bunlardan 6'sında (%40) LVM çalışmanın sonunda normale dönmüştür.

Tüm hastalar, bu çalışmanın bir uzatmasında 3,2 yıla kadar haftalık olarak idursulfaz almışlardır (TKT024EXT).

İlk başta TKT024'te haftalık idursulfaza randomize edilmiş olan hastalar arasında, altı dakikada yürünen mesafedeki ortalama maksimum iyileşme 20. ayda meydana gelmiş ve ortalama yüzde öngörülen FVC 16. ayda doruk (en yüksek) değere ulaşmıştır.

Tüm hastalar arasında, 6MWT yürünen mesafede test edilen zaman noktalarının çoğunluğunda tedavinin başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı ortalama artışlar (TKT024 idursulfaz hastaları için TKT024 başlangıcı ve TKT024 plasebo hastaları için 53. hafta başlangıcı) görülmüştür ve anlamlı ortalama ve yüzde artışlar sırasıyla 13,7 metre ile 41,5 metre (20. ayda en yüksek) arasında ve %6,4 ile %13,3 (24. ayda en yüksek) arasında olmuştur. Test edilen zaman noktalarının çoğunda, baştaki TKT024 haftalık tedavi grubundan olan hastalar diğer 2 tedavi grubunda olan hastalara göre yürüme mesafelerini daha fazla arttırmışlardır.

Tüm hastalar arasında ortalama % öngörülen FVC 16. ayda anlamlı şekilde artmıştır, buna rağmen 36. ayda, başlangıç değerine benzer olmuştur. Başlangıçta (% öngörülen FVC ile ölçülen) en şiddetli pulmoner yetmezliği olan hastalar en az iyileşmeyi gösterme eğiliminde olmuştur.

Mutlak FVC hacminde istatistiksel olarak anlamlı artışlar birleştirilmiş tüm tedavi grupları için ve önceki TKT024 tedavi gruplarının her biri için birçok ziyarette görülmüştür. Ortalama değişiklikler 0,07 L'den 0,31 L'ye kadar olup yüzde %6,3 ile %25,5 arasında değişmiştir (30. ayda maksimum). Tedavinin başlangıcından itibaren ortalama ve yüzde değişimler, tüm zaman noktaları arasında TKT024 çalışmasındaki haftalık dozları alan hastalarda en yüksek olmuştur.

Son ziyaretlerinde Haftalık TKT024 grubundan 21/31 hasta, TKT024 EOW (iki haftada bir) grubundan 24/32 hasta ve TKT024 plasebo grubundan 18/31 hastanın nihai normale dönmüş idrar GAG düzeyleri normalin üst sınırının altında olmuştur. İdrardaki GAG düzeylerindeki değişiklikler idursulfaz tedavisiyle klinik iyileşmenin en erken belirtileri olmuş ve üriner GAG'daki en büyük düşüşler tüm tedavi gruplarında tedavinin ilk 4 ayı içerisinde görülmüştür; 4. aydan 36. aya olan değişimler küçük olmuştur. İdursulfaz tedavisiyle başlangıçtaki üriner GAG düzeyleri ne kadar yüksekse, üriner GAG'daki düşüşlerin boyutu da o kadar yüksektir.

TKT024 çalışmasının sonunda (53. hafta) gözlemlenen karaciğer ve dalak hacimlerindeki düşüşler uzatma çalışması (TKT024EXT) boyunca verilen önceki tedaviden bağımsız olarak tüm hastalarda

devam etmiştir. Başlangıçta hepatomegalisi olan hastaların %73'ünde (52/71) karaciğerin hacmi 24. ay itibariyle normale dönmüştür. Ayrıca, ortalama karaciğer hacmi 8. ay itibariyle daha önce tedavi görmüş olan tüm hastalarda neredeyse maksimum oranda düşmüştür ve 36. ayda ufak bir artış yaşanmıştır. Ortalama karaciğer hacminde, yaştan, hastalığın şiddetinden, IgG antikor durumu veya nötralizan antikor durumundan bağımsız olarak düşüşler görülmüştür. TKT024 haftalık tedavi grubundaki splenomegalisi olan hastaların %9,7'sinde dalak hacmi 12. ve 24. ay itibariyle normale dönmüştür.

Ortalama kardiyak LVMI her bir TKT024 tedavi grubu içerisinde 36 aylık idursulfaz tedavisi süresince stabil kalmıştır.

TKT024 ve TKT024EXT çalışmalarında yapılan bir post-hoc immünojenisite analizinde (Bkz. Bölüm 4.8), hastalarda ya yanlış-anlam mutasyonu ya da çerçeve kayması/anlamsız mutasyon olduğu görülmüştür. ELAPRASE'a 105 haftalık bir maruziyet sonrasında, ne antikor durumu ne de genotipi karaciğer ve dalak boyutundaki azalmaları veya 6 dakika yürüme testinde yürünen mesafeyi veya zorlu vital kapasite ölçümlerini etkilememiştir. Pozitif antikor test sonucu veren hastalarda idrarda glikozaminoglikan üretimindeki düşüş, negatif antikor sonucu veren hastalara göre daha azdır. Antikor gelişiminin klinik sonuçlar üzerindeki daha uzun vadeli etkileri belirlenmemiştir.

Çalışma HGT-ELA-038

HGT-ELA-038 çalışması, 16 aylık ila 7,5 yaş aralığındaki erkek Hunter sendromu hastalarında yapılan ELAPRASE infüzyonlarına ilişkin açık etiketli, çok merkezli, tek kollu çalışmadır.

ELAPRASE tedavisi sonucunda, glikozaminoglikanların idrardaki atılımında %60'a varan düşüş ve karaciğer ve dalak boyutunda azalma görülmüştür: Sonuçlar, TKT024 çalışmasında bulunanlara benzerdir. Düşüşler 18. hafta itibariyle belirgin olmuş ve 53. haftaya kadar korunmuştur. Yüksek antikor titresi geliştirmiş olan hastalar glikozaminoglikanların idrardaki üretimiyle ve karaciğer ve dalak boyutuyla değerlendirildiğinde ELAPRASE'a daha az yanıt vermişlerdir.

HGT-ELA-038 çalışmasındaki hastaların genotiplerinin analizleri

Hastalar aşağıdaki gruplara ayrılmışlardır: Yanlış-anlamlı (missense) (13), tam delesyon/geniş yeniden düzenleme (8) ve çerçeve kayması/bağlantı bölgesi mutasyonları (5). Bir hasta sınıflandırılmamıştır/sınıflandırılmaz özelliktedir.

ELAPRASE için yüksek titreli antikor ve nötralizan antikor oluşumuyla ilişkilendirilen en yaygın mutasyon tam delesyon/geniş yeniden düzenleme mutasyonu, olup ELAPRASE'a az yanıt gösterme ihtimali yüksekti. Ancak, antikor yanıtı veya genotipine bağlı olarak her bir klinik sonucu doğru bir şekilde öngörmek mümkün olmamıştır.

Bozukluğun nörolojik manifestasyonları üzerinde fayda gösteren herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır.

Bu tıbbi ürün, "istisnai koşullar" kapsamında onaylanmıştır. Bu, hastalığın ender görülmesi

nedeniyle, bu tıbbi ürüne ilişkin tam bilgi elde etmenin mümkün olmamış olduğu anlamına gelmektedir.

Kurum, her yıl elde edilebilecek olan yeni bilgileri gözden geçirecektir ve bu KÜB gerektiği şekilde güncellenecektir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Idursulfaz, hücre içine mannoz 6-fosfat reseptörlerine bağlanmayı içeren seçici reseptör-aracılı mekanizmalarla alınmaktadır. Hücreler tarafından içeri alınmasından sonra selüler lizozomlar dahilinde lokalize olarak proteinin dağıtımını kısıtlar. İdursulfazın bozunması genellikle iyi anlaşılabilir olan protein hidrolizi mekanizmaları ile sağlanır ve böylelikle küçük peptidler ve amino asitler üretilir; dolayısıyla böbrek ve karaciğer fonksiyonu yetmezliğinin idursulfazın farmakokinetiğini etkilemesi beklenmez.

TKT024 (haftalık 0,5 mg/kg kolu) ve HGT-ELA-038 çalışmalarının 1. haftasında ilk infüzyon sırasında ölçülen farmakokinetik parametreler sırasıyla aşağıdaki Tablo 3 ve Tablo 4’de yaş ve vücut ağırlığının bir fonksiyonu olarak gösterilmektedir.

Tablo 3: TKT024 ve HGT-ELA-038 Çalışmalarında 1. haftadaki yaşın bir fonksiyonu olan PK parametreleri

	Çalışma			
Yaş (yıl)	1,4 ila 7,5 (n = 27)	5 ila 11 (n = 11)	12 ila 18 (n = 8)	> 18 (n = 9)
C _{maks} (µg/mL) Ortalama ± SS	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
EAA _{0-∞} (dak*µg/mL) Ortalama ± SS	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
CL (mL/dak/kg) Ortalama ± SS	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V _{ss} (mL/kg) Ortalama ± SS	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

TKT024 ve HGT-ELA-038 çalışmalarındaki hastalar da aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde beş ağırlık kategorisinde gruplandırılmışlardır:

Tablo 4. TKT024 ve HGT-ELA-038 Çalışmalarında 1. haftadaki vücut ağırlığının bir fonksiyonu olan PK parametreleri

Ağırlık (kg)	< 20 (n = 17)	≥ 20 ve < 30 (n=18)	≥ 30 ve < 40 (n=9)	≥ 40 ve < 50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
C _{maks} (µg/mL) Ortalama ± SS	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
EAA _{0-∞} (dak*µg/mL)	206,2 ± 33,9	234,3 ± 103,0	231,1 ± 681,0	260,2 ± 113,8	251,3 ± 86,2
CL (mL/dak/kg) Ortalama ± SS	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

En düşük ağırlığa sahip gruplarda kararlı durumdaki dağılım hacmi (V_{ss}) daha yüksek olarak gözlenmiştir.

Sonuç olarak, ELAPRASE'in yaşa veya vücut ağırlığına göre sistemik maruziyet veya klerens hızında belirgin bir eğilim bulunmamaktaydı.

Emilim:

ELAPRASE intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

Dağılım:

En düşük ağırlığa sahip gruplarda kararlı durumdaki dağılım hacmi (V_{ss}) daha yüksek olarak gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:

İdursulfazın bozunması genellikle iyi anlaşılmiş olan protein hidrolizi mekanizmaları ile sağlanır.

Eliminasyon:

İdursulfazın insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, idursulfazın sütle atıldığını göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Bu konuda veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik dışı veriler güvenilirlik farmakolojisi, tek doz toksisitesi, tekrarlı doz toksisitesi, üreme ve gelişme toksisitesi ve erkek fertilitesi üzerindeki toksisitenin incelendiği klasik çalışmalara göre insanlar için özel bir risk göstermemektedir.

Hayvanlarla yapılan çalışmalar gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemiştir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar idursulfazın anne sütüne geçtiğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 20

Sodyum klorür

Dibazik sodyum fosfat heptahidrat

Monobazik sodyum fosfat monohidrat

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

Kullanım süresince 25°C'de 8 saat boyunca kimyasal ve fiziksel açıdan stabil olduğu gösterilmiştir.

Seyreltilmiş ürün

Mikrobiyolojik güvenlik açısından seyreltilmiş ürün derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde kullanıma kadarki sıcaklık koşulları ve saklama süresi kullanıcının sorumluluğunda olup, 2 ila 8°C arasında 24 saati geçmemelidir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C – 8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tıpalı (floro-reçine kaplı bütül kauçuk) 5 ml flakonda (tip I cam) 3 ml infüzyonluk çözelti konsantresi; tek parça koruyucu şerit ve mavi flip-off kapak.

1 flakon içeren kutularda sunulur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel yöntemler

Her bir ELAPRASE flakonu sadece tek kullanımlıktır ve 3 ml çözeltide 6 mg idursulfaz içerir. ELAPRASE, intravenöz infüzyona yönelik olup kullanmadan önce 100 ml, 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür infüzyonluk çözeltisinde seyreltilmelidir. İnfüzyonun toplam hacminin, 0,2 µm hat

İçi filtre yardımıyla verilmesi önerilir. ELAPRASE infüzyonu, infüzyon tüplerinde diğer ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır.

- Seyreltilecek olan flakon sayısı, hastanın ağırlığına ve önerilen doz 0,5 mg/kg'a bağlı olarak belirlenir.
- Flakonlardaki çözeltinin rengi değişmişse veya partikül madde bulunuyorsa kullanmayınız. Çalkalamayınız.
- Hesaplanan ELAPRASE hacmini uygun sayıda flakondan çekiniz.
- ELAPRASE'm gerekli toplam hacmini 100 ml, 9 mg/ml (%0,9) infüzyonluk sodyum klorür çözeltisinde seyreltiniz. ELAPRASE herhangi bir koruyucu veya bakteriyostatik madde içermediğinden hazırlanan çözeltilerin sterilitesinin sağlanmasına dikkat edilir; aseptik teknik gözetilmelidir. Seyreltikten sonra çözelti nazikçe karıştırılmalıdır ancak çalkalanmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/301

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.06.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ