

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### **1. IME LEKA**

Elaprase® 2 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: Idursulfaza

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica sadrži 6 mg idursulfaze. Jedan mL sadrži 2 mg idursulfaze\*.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica sadrži 0,482 mmol natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

\*idursulfaza se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK na kontinuiranoj liniji ljudskih ćelija.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Koncentrat za rastvor za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistar do blago opalescentan, bezbojan rastvor.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Elaprase je indikovao za dugoročnu terapiju pacijenata sa Hanterovim sindromom (mukopolisaharidoza II, MPS II).

Kliničkim ispitivanjima nisu obuhvaćene heterozigotne žene.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Terapija lekom Elaprase treba da bude pod kontrolom lekara ili drugog zdravstvenog radnika sa iskustvom u lečenju pacijenata sa MPS II sindromom ili drugim naslednim metaboličkim poremećajima.

##### Doziranje

Lek Elaprase se primenjuje u dozi od 0,5 mg/kg telesne mase svake nedelje intravenskom infuzijom tokom perioda od 3 sata, a taj period može postepeno da se smanjuje do 1 sata ako se ne uoče nikakve reakcije izazvane infuzijom (videti odeljak 4.4).

Za uputstva o upotrebi videti odeljak 6.6.

Primena infuzije leka u kućnim uslovima može se razmatrati kod pacijenata koji su nekoliko meseci primenjivali lek u bolnici i pokazali dobru podnošljivost na infuziju. Primena u kućnim uslovima treba da se vrši pod nadzorom lekara ili drugog zdravstvenog radnika.

#### Posebne populacije

##### *Stariji pacijenti*

Nema kliničkih iskustava sa pacijentima starijim od 65 godina.

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre*

Nema kliničkih iskustava sa pacijentima sa insuficijencijom bubrega ili jetre (videti odeljak 5.2.)

##### *Pedijatrijska populacija*

Doza za decu i adolescente je ista kao i za odrasle, 0,5 mg/kg telesne mase nedeljno.

#### Način primene

Za uputstvo o razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Teška ili po život opasna preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ako se preosetljivost ne može kontrolisati.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Reakcije povezane sa infuzijom

Kod pacijenata lečenih idursulfazom može da dođe do reakcija povezanih sa infuzijom (videti odeljak 4.8). U toku kliničkih ispitivanja, najčešće reakcije izazvane infuzijom su bile reakcije na koži (osip, svrab, urtikarija), pireksija, glavobolja, visok krvni pritisak i crvenilo. Reakcije povezane sa infuzijom su lečene ili ublažavane sporijom primenom infuzije, prekidanjem infuzije ili primenom lekova kao što su antihistaminici, antipiretici, male doze kortikosteroida (prednizon i metilprednizolon), ili nebulizacijom beta-agonista. Nijedan pacijent nije prekinuo terapiju zbog reakcije povezane sa infuzijom u toku kliničkih studija.

Treba obratiti posebnu pažnju na davanje infuzije pacijentima sa teškom osnovnom bolešću disajnih puteva. Ovakvi pacijenti treba pažljivo da se posmatraju, a infuzija treba da im se daje u odgovarajućim kliničkim okolnostima. Treba biti oprezan pri vođenju i lečenju ovakvih pacijenata tako što će se ograničiti i pažljivo nadgledati upotreba antihistaminika i drugih sedativnih lekova. U nekim slučajevima može biti neophodna upotreba pozitivnog pritiska vazduha u disajnim putevima.

Potrebno je razmotriti odlaganje infuzije kod pacijenata koji imaju akutnu febrilnu respiratornu bolest. Pacijentima koji dodatno koriste kiseonik treba omogućiti da imaju na raspolaganju dostupan tretman tokom infuzije, u slučaju reakcije povezane sa infuzijom.

#### Anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije

Kod nekih pacijenata lečenih idursulfazom, do nekoliko godina nakon početka lečenja, zabeležena je pojava anafilaktoidnih/anafilaktičkih reakcija, koje mogu biti opasne po život. Zakasnele pojave simptoma i znakova anafilaktoidnih/anafilaktičkih reakcija uočavane su čak i do 24 sata nakon početnih reakcija. Ako dođe do anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije, odmah treba prekinuti davanje infuzije i početi sa primenom odgovarajuće terapije i posmatranjem. Treba se pridržavati važećih medicinskih normi za lečenje u hitnim slučajevima. Pacijenti kod kojih su prisutne ozbiljne i uporne anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije mogu da zahtevaju dugotrajno kliničko posmatranje. Treba biti obazriv prilikom ponovne primene idursulfaze kod pacijenata koji su doživeli anafilaktoidnu/anafilaktičku reakciju tako da tokom infuzije ti pacijenti moraju biti pod kontrolom osoblja sa iskustvom u lečenju ovih stanja kao i dostupnost opreme za reanimaciju (uključujući epinefrin). Teška ili potencijalno po život opasna preosetljivost je kontraindikacija za ponovnu primenu leka, ako se preosetljivost ne može kontrolisati (videti odeljak 4.3).

#### Pacijenti sa potpunom delecijom/velikom preslaganjem u genotipu

Pedijatrijski pacijenti sa potpunom delecijom/velikim preslaganjem u genotipu imaju veliku verovatnoću da će razviti antitela, uključujući neutralizirajuća antitela, kao odgovor na izloženost idursulfazi. Pacijenti sa tim genotipom imaju veću verovatnoću da će razviti neželjena dejstva povezana sa infuzijom i skloniji su pokazivanju slabog odgovora, što je procenjeno smanjenjem izlučivanja glikozaminglikana urinom, veličinom jetre i veličinom slezine u poređenju sa pacijentima koji imaju *missense* mutaciju (zamena jedne amino kiseline drugom). O terapiji pacijenata mora se odlučiti u zavisnosti od pojedinačnog slučaja (videti odeljak 4.8).

#### Natrijum

Ovaj lek sadrži 0,482 mmol (ili 11,1 mg) natrijuma po bočici, što je ekvivalentno 0,6% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma kod odraslih osoba po preporuci SZO.

#### Praćenje/Traceability

Kako bi se olakšalo praćenje bioloških lekova, treba jasno evidentirati ime leka i serijski broj primenjenog leka

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedena zvanična klinička ispitivanja interakcije drugih lekova sa idursulfazom.

Na osnovu njegovog procesa metabolizacije u ćelijskim lizozomima, nije verovatno da će doći do interakcije između idursulfaze i drugih lekova posredstvom citohroma P450.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni idursulfaze kod trudnica ograničeni. Ispitivanja sprovedena na životinjama nisu pokazala direktne ili indirektne štetne uticaje na reproduktivnu funkciju (videti odeljak 5.3). Kao mera predostrožnosti, savetuje se izbegavanje primene idursulfaze tokom trudnoće.

#### Dojenje

Nije poznato da li se idursulfaza izlučuje u majčino mleko. Dostupni podaci kod životinja pokazuju da se idursulfaza izlučuje u mleko (videti odeljak 5.3). Rizik za novorođenče/odojče ne može da se isključi. Odluka o nastavljaju/prekidanju dojenja ili o nastavljaju/prekidanju lečenja idursulfazom treba da donese lekar uzevši u obzir korist od dojenja za dete, odnosno koristi od nastavka terapije za majku.

#### Plodnost

U istraživanjima reproduktivne funkcije koja su vršena na mužjacima pacova nije zabelež uticaji na plodnost mužjaka.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Idursulfaza nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog profila

Neželjene reakcije prijavljene kod 32 pacijenta koji su primali dozu od 0,5 mg/kg idursulfaze nedeljno u placebo-kontrolisanom ispitivanju faze II/III TKT024 koje je trajalo 52 nedelje bile su uglavnom blage do umerene. Najčešće su u pitanju bile reakcije povezane sa infuzijom, kojih je bilo prijavljeno 202 kod 22 od 32 pacijenta, uzevši u obzir primenu ukupno 1580 infuzija. U placebo grupi prijavljeno je 128 reakcija povezanih sa infuzijom kod 21 od 32 pacijenta, uzevši u obzir primenu ukupno 1612 infuzija. S obzirom na to da je do više od jedne reakcije povezane sa infuzijom moglo da dođe tokom bilo koje pojedinačne infuzije, očekuje se manja učestalost stvarnih reakcija povezanih sa

infuzijom od gore navedenih podataka. Reakcije povezane sa infuzijom u placebo grupi bile su slične po obliku i težini onima u grupi koja je primala lek. Najveći broj reakcija povezanih sa infuzijom se odnosio na kožne reakcije (osip, svrab, urtikarija i eritem), pireksiju, crvenilo praćeno osećajem toplote, zviždanje u grudima, dispneja, glavobolja, povraćanje, abdominalni bol, mučnina i bol u grudima. Učestalost reakcija povezanih sa infuzijom se smanjivala vremenom i kontinuiranim lečenjem.

#### Tabelarni prikaz neželjnih reakcija

Neželjene reakcije su navedene u Tabeli 1 sa informacijama predstavljenim po klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost je definisana kao veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) ili povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ). Neželjena reakcija koja bi se javila kod jednog pacijenta je definisana kao česta, s obzirom na broj lečenih pacijenata. U svakoj kategoriji učestalosti, redosled neželjenih reakcija kreće se od najozbiljnijih do najblažih. Neželjene reakcije prijavljene samo tokom postmarketinškog perioda takođe su uključene u tabelu, a njihova učestalost je označena kao “nepoznato” (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

**Tabela 1: Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja kod pacijenata koji su primali lek Elaprase**

| Klasa sistema organa                                 | Neželjene reakcije (Preferirani termin)       |                                 |           |                                       |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|-----------|---------------------------------------|
|                                                      | Veoma često                                   | Često                           | Povremeno | Nepoznato                             |
| Poremećaji imunskog sistema                          |                                               |                                 |           |                                       |
|                                                      |                                               |                                 |           | Anafilaktoidna/anafilaktička reakcija |
| Poremećaji nervnog sistema                           |                                               |                                 |           |                                       |
|                                                      | Glavobolja                                    | Vrtoglavica, tremor             |           |                                       |
| Kardiološki poremećaji                               |                                               |                                 |           |                                       |
|                                                      |                                               | Cijanoza, aritmija, tahikardija |           |                                       |
| Vaskularni poremećaji                                |                                               |                                 |           |                                       |
|                                                      | Crvenilo praćeno osećajem toplote             | Hipertenzija, hipotenzija       |           |                                       |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji  |                                               |                                 |           |                                       |
|                                                      | Zviždanje u grudima, dispneja                 | Hipoksija, bronhospazam, kašalj | Tahipneja |                                       |
| Gastrointestinalni poremećaji                        |                                               |                                 |           |                                       |
|                                                      | Bol u abdomenu, mučnina, dijareja, povraćanje | Otok jezika, dispepsija,        |           |                                       |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    |                                               |                                 |           |                                       |
|                                                      | Urtikarija, osip, svrab, eritem               |                                 |           |                                       |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva |                                               |                                 |           |                                       |
|                                                      |                                               | Artralgija                      |           |                                       |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene         |                                               |                                 |           |                                       |

|                                               |                                      |                                                                       |  |  |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--|--|
|                                               | Pireksija, bol<br>u grudima          | Otok na mestu<br>primene<br>infuzije, otok<br>lica, periferni<br>edem |  |  |
| Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije |                                      |                                                                       |  |  |
|                                               | Reakcije<br>povezane sa<br>infuzijom |                                                                       |  |  |

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Tokom kliničkih ispitivanja, ozbiljne neželjene reakcije su zabeležene kod ukupno 5 pacijenata koji su primali 0,5 mg/kg nedeljno ili svake druge nedelje. Četiri pacijenta su doživela epizodu hipoksije u toku jedne ili više infuzija, što je zahtevalo lečenje kiseonikom kod 3 pacijenta sa teškom inherentnom (osnovnom) bolešću opstrukcije disajnih puteva (2 sa već postojećom traheostomom). Do najteže epizode je došlo kod pacijenta sa febrilnom respiratornom bolešću koja je bila povezana sa hipoksijom tokom infuzije, što je dovelo do kratkog napada. Kod četvrtog pacijenta, koji je imao lakši oblik inherentne (osnovne) bolesti, do spontanog otklanjanja neželjenih reakcija je došlo kratko nakon prekida infuzije. Ovi slučajevi se nisu ponovili sa sledećim infuzijama, kada se pristupilo sporijoj primeni infuzije i primenom odgovarajućih lekova u fazi predinfuzije, obično primenom steroida u malim dozama, antihistaminika i nebulizacijom beta-agonistom. Kod petog pacijenta, kod koga je već bila prisutna kardiomiopatija, tokom ispitivanja je postavljena dijagnoza prevremenih ventrikularnih kompleksa i plućne embolije.

Zabeleženi su postmarketinški slučajevi anafilaktoidnih/anafilaktičkih reakcija (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa potpunom delecijom/velikim preslaganjem u genotipu veća je verovatnoća da će se pojaviti reakcije povezane sa infuzijom (videti odeljak 4.4).

#### Imunogenost

Tokom 4 kliničke studije (TKT008, TKT018, TKT024 i TKT024EXT), 53/107 pacijenata (50%) je u nekom trenutku razvilo anti-idursulfaza IgG antitela. Ukupna stopa neutralizirajućih antitela je bila 26/107 pacijenata (24%).

U *post-hoc* analizi podataka o imunogenosti iz ispitivanja TKT024/024EXT, 51% (32/63) pacijenata lečenih dozom 0,5 mg/kg idursulfaze nedeljno imalo je najmanje 1 uzorak krvi pozitivan na antitela na idursulfazu, a 37% (23/63) ih je bilo pozitivno na antitela u najmanje 3 uzastopne studijske posete. Dvadeset i jedan odsto (13/63) bilo je pozitivno na neutralizirajuća antitela najmanje jednom, a 13% (8/63) je bilo pozitivno na neutralizirajuća antitela u najmanje 3 uzastopne studijske posete.

U kliničkom ispitivanju HGT-ELA-038 procenjivana je imunogenost kod dece uzrasta od 16 meseci do 7,5 godina. Tokom 53-nedeljnog ispitivanja, 67,9 % (19 od 28) svih pacijenata imalo je najmanje jedan uzorak krvi pozitivan na antitela na idursulfazu, a 57,1% (16 od 28) bilo je pozitivno na antitela u najmanje tri uzastopne studijske posete. Pedeset i četiri odsto pacijenata bilo je pozitivno na neutralizirajuća antitela najmanje jednom, a polovina pacijenata bila je pozitivna na neutralizirajuća antitela u najmanje tri uzastopne studijske posete.

Svi pacijenti sa potpunom delecijom/velikim preslaganjem u genotipu razvili su antitela, a većina (7/8) ih je takođe bila pozitivna na neutralizirajuća antitela u najmanje tri uzastopne posete. Svi pacijenti sa *frameshift/splice site* mutacijom u genotipu razvili su antitela, a 4/6 je takođe bilo pozitivno na neutralizirajuća antitela u najmanje tri uzastopne studijske posete. Pacijenti negativni na antitela zabeleženi su isključivo u grupi sa *missense* mutacijom u genotipu. (videti odeljke 4.4 i 5.1)

### Pedijatrijska populacija

Neželjene reakcije prijavljene u pedijatrijskoj populaciji bile su uglavnom slične onima prijavljenim kod odraslih.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
Fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Nisu zabeleženi slučajevi predoziranja lekom Elaprased. Podaci pokazuju da neki pacijenti mogu imati anafilaktičnu reakciju usled predoziranja (videte odeljke 4.3 i 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Ostali proizvodi koji deluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma; enzimi

**ATC šifra:** A16AB09

### Mehanizam dejstva

Hanterov sindrom je X-vezana bolest koju uzrokuje nedovoljna koncentracija lizozomalnog enzima iduronat-2-sulfataze. Funkcija iduronat-2-sulfataze je katabolizacija glikozaminoglikana (GAG) dermatan sulfata i heparan sulfata cepanjem sulfatnih delova vezanih za oligosaharide. Zbog nedostatka ili defektnog enzima iduronat-2-sulfataze kod pacijenata sa Hunterovim sindromom, glikozaminoglikani se progresivno akumuliraju u ćelijama, što dovodi do punjenja ćelija, organomegalije, uništenja tkiva i disfunkcije sistema organa.

Idursulfaza je pročišćeni oblik lizozomalnog enzima iduronat-2-sulfataze, koji nastaje u liniji ljudskih ćelija omogućavajući ljudski glikozilacioni profil, koji je analogan enzimu koji se javlja prirodnim putem. Idursulfaza se izlučuje kao glikoprotein sa 525 aminokiselina i sadrži 8 N-vezanih glikozilacionih mesta koja su popunjena kompleksnim, hibridnim i oligosaharidnim lancima visokomanoznog tipa. Idursulfaza ima molekularnu masu od oko 76 kD.

Terapija pacijenta sa Hunterovim sindromom intravenskom infuzijom idursulfaze omogućava snabdevanje egzogenim enzimom koji zatim preuzimaju ćelijski lizozomi. Ostaci manozna-6-fosfata (M6P) na lancima oligosaharida dozvoljavaju specifično vezivanje enzima za M6P receptore na površini ćelije, što dovodi do ćelijske internalizacije enzima koji za cilj imaju intracelularne lizosome, nakon čega dolazi do katabolizacije akumuliranog GAG-a.

### Klinička efikasnost i bezbednost

Bezbednost i efikasnost leka Elaprased dokazana je u tri klinička ispitivanja: dva randomizovana, placebo kontrolisana klinička ispitivanja (TKT008 i TKT024) kod odraslih i dece starije od 5 godina

i jednom otvorenom ispitivanju bezbednosti (HGT-ELA-038) kod dece uzrasta od 16 meseci do 7,5 godina.

Ukupan broj od 108 pacijenata muškog pola sa Hanterovim sindromom širokog spektra simptoma je bio uključen u dva randomizovana placebo-kontrolisana ispitivanja, a 106 ih je nastavilo sa lečenjem u dva produžena otvorena klinička ispitivanja.

#### *Ispitivanje TKT024*

Tokom randomizovanog, dvostruko slepog, placebo-kontrolisanog ispitivanja koje je trajalo 52 nedelje, 96 pacijenata između 5 i 31 godine primali su lek Elaprase u dozi od 0,5 mg/kg nedeljno (n=32) ili 0,5 mg/kg svake druge nedelje (n=32), ili placebo (n=32). Ispitivanje je uključivalo pacijente sa dokumentovanim nedostatkom aktivnosti enzima iduronat-2-sulfataze, sa procentom predviđenog FVC < 80% i sa širokim spektrom težine bolesti.

Primarni parametar praćenja efikasnosti je bio dvokomponentni zajednički rezultat koji se zasnivao na zbiru vrednosti promene od početne do krajnje tačke ispitivanja u udaljenosti prepešačenoj tokom šest minuta (6-minutni test hodanja ili 6MWT) kao mera izdržljivosti i procenat predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) kao mera plućne funkcije. Ovaj parametar praćenja se značajno razlikovao od placeba kod pacijenata koji su se lečili na nedeljnom nivou (p=0,0049).

Dodatne analize kliničke koristi su sprovedene na pojedinačnim komponentama složenog rezultata primarnog parametra praćenja, apsolutnim promenama u FVC-u, promenama koncentracije urinarnog GAG-a, zapreminama jetre i slezine, merenjima forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi (FEV<sub>1</sub>), i promenama u masi leve komore (LVM). Rezultati su prikazani u tabeli 2.

**Tabela 2. Rezultati iz pivotalnog kliničkog ispitivanja pri primeni 0,5 mg/kg nedeljno (Ispitivanje TKT024).**

| Parametar praćenja                                           | Lečenje u trajanju od 52 nedelje 0,5 mg/kg nedeljno |              |                                                           |                                  |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                              | Marginalno merena (OM)<br>Srednja vrednost (SE)     |              | Srednja vrednost razlike lečenja u odnosu na placebo (SE) | P-vrednost (u odnosu na placebo) |
|                                                              | Idursulfaza                                         | Placebo      |                                                           |                                  |
| Zajednički rezultat (6MWT i %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                           |
| % predviđenog FVC                                            | 4,2 (1,6)                                           | -0,04 (1,6)  | 4,3 (2,3)                                                 | 0,0650                           |
| FVC apsolutni volumen (L)                                    | 0,23 (0,04)                                         | 0,05 (0,04)  | 0,19 (0,06)                                               | 0,0011                           |
| koncentracija urinarnog GAG-a (mikrograma GAG/mg kreatinina) | -223,3 (20,7)                                       | 52,23 (20,7) | -275,5 (30,1)                                             | < 0,0001                         |
| % promene u volumenu jetre                                   | -25,7 (1,5)                                         | -0,5 (1,6)   | -25,2 (2,2)                                               | < 0,0001                         |
| % promene u volumenu slezine                                 | -25,5 (3,3)                                         | 7,7 (3,4)    | -33,2 (4,8)                                               | < 0,0001                         |

Ukupno 11 od 31 (36%) pacijenata na nedeljnom nivou u grupi koja je lečena naspram 5 od 31 (16%) pacijenata u placebo grupi je imalo povećanje FEV<sub>1</sub> od barem 0,02 L na kraju ili pre kraja studije, što pokazuje poboljšanje kod pacijenata sa opstruiranim disajnim putevima vezano za doziranje. Pacijenti u grupi lečenja na nedeljnom nivou doživeli su klinički značajnu srednju vrednost poboljšanja od 15% FEV<sub>1</sub> na kraju ispitivanja.

Koncentracije urinarnog GAG-a su se normalizovale ispod gornje granice normale (definisane kao 126,6 mikrograma GAG/mg kreatinina) kod 50% pacijenata koji su se lečili na nedeljnom nivou.

Od 25 pacijenata sa abnormalno velikom jetrom na početku lečenja na nedeljnom nivou, kod 80% (20 pacijenata) je došlo do smanjenja veličine jetre na normalan raspon do kraja ispitivanja.

Od 9 pacijenata sa abnormalno velikom slezinom na početku lečenja na nedeljnom nivou, kod 3 pacijenta veličina slezine se normalizovala do kraja ispitivanja.

Približno polovina pacijenata u grupi lečenja na nedeljnom nivou (15 od 32; 47%) je imala hipertrofiju leve komore na početku lečenja, označenu kao LVM indeks  $>103 \text{ g/m}^2$ . Od tog broja kod njih 6 (40%) se normalizovao LVM na kraju ispitivanja.

Svi pacijenti su primali idursulfazu jednom nedeljno u periodu do 3,2 godine u nastavku ovog ispitivanja (TKT024EXT).

Kod pacijenata koji su prvobitno izabrani da jednom nedeljno primaju idursulfazu u TKT024, prosečan maksimalan napredak u prepešačenim udaljenostima u periodu od šest minuta je nastupio u 20. mesecu, a prosečni predviđeni FVC je imao najveću vrednost u 16. mesecu.

Među svim pacijentima, statistički značajan porast srednjih vrednosti u odnosu na početak lečenja (TKT024 početne vrednosti za TKT024 pacijente koji su od početka primali idursulfazu i vrednosti u 53. nedelji za pacijente koji su do tada u studiji TKT024 primali placebo) zabeležen je u šestominutnom hodanju 6MWT kod većine testiranih, sa značajnim porastom srednjih vrednosti i procenata u rasponu od 13,7 m do 41,5 m (maksimalna vrednost u 20. mesecu) i od 6,4% do 13,3% (maksimalna vrednost u 24. mesecu). U većini testiranih vremenskih tačaka, pacijenti koji su pripadali TKT024 grupi lečenja na nedeljnom nivou poboljšali su svoje pređene udaljenosti u većoj meri u odnosu na pacijente iz druge 2 grupe.

Kod svih pacijenata značajno je povećan i prosečan procenat predviđenog FVC u 16. mesecu, iako je u 36. mesecu bio sličan početnim vrednostima. Kod pacijenata sa najtežim oštećenjima na plućima na početku lečenja (mereno u % predviđenog FVC) uglavnom se pokazalo najmanje poboljšanje.

Statistički značajno povećanje u odnosu na početne vrednosti apsolutnog volumena FVC kapacitetu bilo je prisutno u većini pregleda u svim lečenim grupama i kod svake grupe koja je prethodno pripadala TKT024 grupi lečenja. Srednje vrednosti su se menjale za 0,07 L do 0,31 L, a procenat za 6,3% do 25,5% (maksimalna vrednost u 30. mesecu). Promene srednjih vrednosti i procenata u odnosu na početne vrednosti su u svim vremenskim tačkama bile najveće u grupi pacijenata iz TKT024 ispitivanja koji su primali lek na nedeljnom nivou.

Na završnom pregledu 21/31 pacijenta u TKT024 nedeljnoj grupi, 24/32 u TKT024 grupi koja je primala lek jednom u dve nedelje i 18/31 pacijenta u TKT024 placebo grupi imali su normalizovanu koncentraciju urinarnog GAG-a, koji je bio ispod gornje granice normale. Promene koncentracije urinarnog GAG-a bile su jedan od najranijih znakova kliničkog poboljšanja u lečenju idursulfazom, a najveći pad urinarnog GAG-a kod svih grupa je zabeležen u prva 4 meseca lečenja; promene od 4. do 36. meseca su bile neznatne. Što je bila veća koncentracija urinarnog GAG-a na početku, to je bila veća magnituda pada u toku lečenja idursulfazom.

Smanjenje volumena jetre i slezine zabeleženo na kraju ispitivanja TKT024 (u 53. nedelji) održalo se i u nastavku ispitivanja (TKT024EXT) kod svih pacijenata bez obzira na prethodna lečenja kojima su bili podvrgnuti. Volumen jetre se normalizovao do 24. meseca kod 73% (52 od 71) pacijenata sa hepatomegalijom na početku ispitivanja. Takođe, prosečan volumen jetre se smanjio skoro do maksimuma do 8. meseca kod svih pacijenata koji su se prethodno lečili, sa blagim povećanjem zabeleženim u 36. mesecu. Smanjenje prosečnog volumena jetre je bilo prisutno kod pacijenata nezvezano za starosno doba, težinu bolesti, status IgG antitela ili status neutralizujućih antitela.

Volumen slezine se normalizovao od 12. do 24. meseca kod 9,7% pacijenata sa splenomegalijom u TKT024 grupi koja je primala terapiju jednom nedeljno.

Prosečni srčani LVMI je ostao stabilan tokom 36 meseci lečenja idursulfazom u svakoj TKT024 grupi lečenih.

U *post hoc* analizi imunogenosti u ispitivanjima TKT024 i TKT024EXT (videti odeljak 4.8) pacijenti su pokazali ili *missense* mutaciju ili *frameshift/nonsense* mutaciju. Nakon 105 nedelja izloženosti idursulfazi ni status antitela ni genotip nisu uticali na smanjenje veličine jetre ili slezine ili udaljenost prepešačenu u periodu od šest minuta ili merenjima forsiranog vitalnog kapaciteta. Pacijenti koji su bili pozitivni na antitela pokazali su manje smanjenje urinarnog izlučivanja glikozaminoglikana od pacijenata negativnih na antitela. Dugoročni efekti razvoja antitela na kliničke ishode nisu utvrđeni.

#### *Ispitivanje HGT-ELA-038*

Ovo je bilo otvoreno, multicentrično ispitivanje infuzija idursulfaze sa jednom grupom ispitanika muškog pola sa Hanterovim sindromom u uzrastu između 16 meseci i 7,5 godina.

Lečenje idursulfazom rezultiralo je smanjenjem izlučivanja glikozaminoglikana urinom za 60% i smanjenjem veličine jetre i slezine: rezultati su bili uporedivi sa onima utvrđenim u ispitivanju TKT024. Smanjenja su bila primećena do 18. nedelje i održavana su do 53. nedelje. Pacijenti koji su razvili veliki titar antitela pokazali su slabiji odgovor na idursulfazu, što je ocenjeno izlučivanjem glikozaminoglikana urinom i veličinom jetre i slezine.

#### *Analize genotipova pacijenata iz ispitivanja HGT-ELA-038*

Pacijenti su bili klasifikovani u sledeće grupe: mutacije *missense* (zamena jedne aminokiseline drugom) (13), potpuna delecija/znatno preslaganje (8) i *frameshift* (pomeren okvira čitanja)/*splice site* (promena u načinu obrade primarnog transkripta) (5). Jedan pacijent nije bio klasifikovan/nije bilo moguće klasifikovati ga.

Potpuna delecija/znatno preslaganje genotipa najčešće je povezan sa razvojem visokog titra antitela i neutrališućih antitela na idursulfazu sa najvećom verovatnoćom slabog odgovora na lek. Međutim, nije bilo moguće tačno predvideti pojedinačan klinički ishod na osnovu odgovora antitela ili genotipa.

Ne postoje klinički podaci koji pokazuju pozitivan učinak na neurološke manifestacije poremećaja.

Za ovaj lek je u Evropskoj agenciji za lekove (EMA) izdata „dozvola pod posebnim okolnostima”. To znači da, s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom leku.

Evropska agencija za lekove će jednom godišnje procenjivati nove informacije o ovom leku i ažuriraće Sažetak karakteristika leka ukoliko je neophodno.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Idursulfaza se preuzima mehanizmom putem selektivnih receptora, koji se vezuju za manoza-6-fosfat receptore. Kada uđu u ćelije, smeštaju se unutar ćelijskih lizozoma, sprečavajući tako distribuciju proteina. Degradacija idursulfaze se postiže dobro shvaćenim mehanizmima proteinske hidrolize koji proizvode male peptide i aminokiseline, posle čega nije očekivano da oštećenja funkcije jetre i bubrega utiču na farmakokinetiku idursulfaze.

Farmakokinetički parametri izmereni tokom prve infuzije 1. nedelje u ispitivanjima TKT024 (grupa koja je primala 0,5 mg/kg jednom nedeljno) i HGT-ELA-038 prikazani su u tabeli 3 i tabeli 4 u nastavku kao funkcija uzrasta i telesne mase.

**Tabela 3. Farmakokinetički parametri u 1. nedelji kao funkcija uzrasta u ispitivanjima TKT024 i HGT-ELA-038**

|                                                                               | Ispitivanje          |                   |                   |                |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|----------------|
|                                                                               | HGT-ELA-038          | TKT024            |                   |                |
| Uzrast (godine)                                                               | 1,4 do 7,5<br>(n=27) | 5 do 11<br>(n=11) | 12 do 18<br>(n=8) | > 18<br>(n=9)  |
| Vrednost $C_{max}$<br>(mikrograma/mL)<br>Srednja vrednost $\pm$ SD            | 1,3 $\pm$ 0,8        | 1,6 $\pm$ 0,7     | 1,4 $\pm$ 0,3     | 1,9 $\pm$ 0,5  |
| Vrednost $PIK_{0-\infty}$<br>(min*mikrograma/mL)<br>Srednja vrednost $\pm$ SD | 224,3 $\pm$ 76,9     | 238 $\pm$ 103,7   | 196 $\pm$ 40,5    | 262 $\pm$ 74,5 |
| CL<br>(mL/min/kg)<br>Srednja vrednost $\pm$ SD                                | 2,4 $\pm$ 0,7        | 2,7 $\pm$ 1,3     | 2,8 $\pm$ 0,7     | 2,2 $\pm$ 0,7  |
| $V_{ss}$ (mL/kg)<br>Srednja vrednost $\pm$ SD                                 | 394 $\pm$ 423        | 217 $\pm$ 109     | 184 $\pm$ 38      | 169 $\pm$ 32   |

Pacijenti u ispitivanjima TKT024 i HGT-ELA-038 takođe su stratifikovani u pet kategorija prema telesnoj masi, kao što je prikazano u sledećoj tabeli:

**Tabela 4. Farmakokinetički parametri u 1. nedelji kao funkcija telesne mase u ispitivanjima TKT024 i HGT-ELA-038**

|                                                                    |                  |                            |                           |                           |                    |
|--------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| Telesna masa (kg)                                                  | < 20<br>(n=17)   | $\geq 20$ i < 30<br>(n=18) | $\geq 30$ i < 40<br>(n=9) | $\geq 40$ i < 50<br>(n=5) | $\geq 50$<br>(n=6) |
| Vrednost $C_{max}$<br>(mikrograma/mL)<br>Srednja vrednost $\pm$ SD | 1,2 $\pm$ 0,3    | 1,5 $\pm$ 1,0              | 1,7 $\pm$ 0,4             | 1,7 $\pm$ 0,7             | 1,7 $\pm$ 0,7      |
| Vrednost $PIK_{0-\infty}$<br>(min*mikrograma/mL)                   | 206,2 $\pm$ 33,9 | 234,3 $\pm$ 103,0          | 231,1 $\pm$ 681,0         | 260,2 $\pm$ 113,8         | 251,3 $\pm$ 86,2   |
| CL<br>(mL/min/kg)<br>Srednja vrednost $\pm$ SD                     | 2,5 $\pm$ 0,5    | 2,6 $\pm$ 1,1              | 2,4 $\pm$ 0,6             | 2,4 $\pm$ 1,0             | 2,4 $\pm$ 1,1      |
| $V_{ss}$<br>(mL/kg)                                                | 321 $\pm$ 105    | 397 $\pm$ 528              | 171 $\pm$ 52              | 160 $\pm$ 59              | 181 $\pm$ 34       |

Veći volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže ( $V_{ss}$ ) uočen je u grupama sa najmanjom telesnom masom.

Sveukupno, nije primećen očigledan trend u sistemskoj izloženosti niti u brzini klirensa idursulfaze s obzirom na uzrast ili telesnu masu.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti kao i toksičnosti za plodnost osoba muškog pola ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

U ispitivanjima na životinjama nisu utvrđene direktne ili indirektne štetne posledice na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, porođaj i razvoj u postnatalnom periodu.

U ispitivanjima na životinjama nije uočeno izlučivanje idursulfaze u majčino mleko.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

polisorbat 20  
natrijum-hlorid  
dinatrijum-hidrogenfosfat, heptahidrat  
natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat  
voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su nevedeni u odeljku 6.6.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

Hemijska i fizička stabilnost rastvora za infuziju (posle razblaživanja) je potvrđena u trajanju od 8 sati na temperaturi do 25°C.

#### Nakon razblaživanja

Sa mikrobiološke tačke gledišta, nakon razblaživanja lek bi trebalo odmah iskoristiti. Ukoliko se ne iskoristi odmah, vreme predviđeno za čuvanje posle razblaživanja i uslovi pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u frižideru (2°C-8°C). Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica od 5 mL (staklo tip I) sa čepom od (butil gume obložen fluoro smolom), jednodelnim prstenom i plavom *flip-off* kapicom. Jedna bočica sadrži 3 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 staklena bočica i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Jedna bočica leka Elapraxe je namenjena samo za jednokratnu upotrebu i sadrži 6 mg idursulfaze u 3 mL rastvora. Lek Elapraxe je namenjen za intravensku infuziju i mora se razblažiti rastvorom natrijum-hlorida za infuziju od 9 mg/mL (0,9%) pre upotrebe. Preporučuje se primena ukupne zapremine infuzije primenom linijskog filtra za infuziju od 0,2 mikrometra. Lek Elapraxe se ne sme primeniti infuzijom sa drugim lekovima u cevčici za infuziju.

- Potrebno je odrediti broj bočica koje treba razblažiti na osnovu telesne mase pacijenta i preporučene doze od 0,5 mg/kg.
- Rastvor u bočici ne sme se koristiti ako je promenio boju ili su u njemu vidljive čestice. Rastvor se ne sme mućkati.
- Potrebno je izvući izračunatu zapreminu leka Elapraxe iz odgovarajućeg broja bočica.
- Ukupnu potrebnu zapreminu leka Elapraxe treba razblažiti u 100 mL rastvora natrijum-hlorida za infuziju koncentracije 9 mg/mL (0,9%). Mora se osigurati sterilnost pripremljenog rastvora

sa obzirom da lek Elapraxe ne sadrži nikakve konzervanse ili bakteriostatske agense; sve ovo mora biti obavljeno u aseptičnim uslovima. Nakon razblaživanja, rastvor treba polako mešati, ali ne mućkati.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

Takeda doo,  
Milutina Milankovića 11a,  
Beograd-Novu Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

*Elapraxe, 2 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju, (1 x 3 mL): 000457462 2023*

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: *Elapraxe, 2 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju (1x3 mL): 26.3.2013.*

Datum poslednje obnove dozvole:

*Elapraxe, 2 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju (1x3 mL): 22.03.2024.*

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2024.