

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Elaprased 2 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 6 mg di idursulfasi. Ogni ml contiene 2 mg di idursulfasi*.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni flaconcino contiene 0,482 mmol di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

* Idursulfasi è prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare umana continua.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).
Soluzione limpida o leggermente opalescente, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Elaprased è indicato per il trattamento a lungo termine dei pazienti con sindrome di Hunter (mucopolisaccaridosi II, MPS II).

Negli studi clinici non sono stati esaminati i soggetti eterozigoti di sesso femminile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo trattamento deve essere supervisionato da un medico o da un operatore sanitario con esperienza nella gestione dei pazienti affetti da MPS II o altre malattie metaboliche ereditarie.

Posologia

Elaprased si somministra alla dose di 0,5 mg/kg di peso corporeo ogni settimana, per infusione endovenosa nell'arco di 3 ore; la durata dell'infusione può essere gradualmente ridotta a 1 ora se non si osservano reazioni associate all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 6.6.

Nei pazienti sottoposti per diversi mesi al trattamento in ospedale e che hanno ben tollerato le infusioni si può prendere in considerazione la somministrazione domiciliare. Le infusioni domiciliari devono essere effettuate sotto la sorveglianza di un medico o di un altro operatore sanitario.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non c'è esperienza clinica sull'uso in pazienti con più di 65 anni.

Pazienti con compromissione renale o epatica

Non c'è esperienza clinica sull'uso in pazienti con insufficienza renale o epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La dose per i bambini e gli adolescenti è identica a quella per gli adulti, 0,5 mg/kg di peso corporeo alla settimana.

Modo di somministrazione

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità severa o pericolosa per la vita al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 qualora non sia possibile tenere sotto controllo l'ipersensibilità.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni correlate all'infusione

I pazienti trattati con idursulfasi potrebbero sviluppare reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.8). Tra le reazioni correlate all'infusione verificatesi con maggiore frequenza durante gli studi clinici si segnalano: reazioni cutanee (eruzione, prurito, orticaria), piressia, cefalea, ipertensione e vampate. Le reazioni correlate all'infusione sono state trattate o alleviate rallentando la velocità di infusione, interrompendo l'infusione o somministrando medicinali come antistaminici, antipiretici, corticosteroidi a bassa dose (prednisone e metilprednisolone) o beta agonisti per nebulizzazione. Durante gli studi clinici nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di una reazione all'infusione.

Si deve procedere con particolare cautela nel somministrare un'infusione in pazienti con una severa pneumopatia di base. Questi pazienti devono essere sottoposti a un attento monitoraggio e all'infusione in un contesto clinico adeguato. Fare attenzione alla gestione e al trattamento di questi pazienti limitando o controllando con cura l'uso degli antistaminici e di altri medicinali ad azione sedativa. In qualche caso può essere necessario istituire una ventilazione a pressione positiva.

Deve essere valutata la possibilità di posticipare l'infusione nei pazienti che presentano una malattia respiratoria acuta con febbre. I pazienti che fanno uso di una supplementazione di ossigeno devono poterne disporre prontamente durante l'infusione, nel caso di una reazione ad essa correlata.

Reazioni anafilattoidi/anafilattiche

Alcuni pazienti trattati con idursulfasi hanno sviluppato reazioni anafilattoidi/anafilattiche potenzialmente pericolose per la vita fino a diversi anni dopo l'inizio del trattamento. Sintomi e segni di reazioni anafilattoidi/anafilattiche a insorgenza tardiva sono stati osservati fino a 24 ore dopo la reazione iniziale. In caso di reazione anafilattoide/anafilattica, si deve sospendere immediatamente la somministrazione del prodotto e avviare un trattamento e un'osservazione adeguati. Attenersi agli standard medici in uso per il trattamento di emergenza. È possibile che i pazienti con reazioni anafilattoidi/anafilattiche severe o di tipo refrattario necessitino di un monitoraggio clinico prolungato. Usare cautela nel ri-somministrare idursulfasi a pazienti che hanno sviluppato reazioni anafilattoidi/anafilattiche. Durante le infusioni devono essere presenti operatori adeguatamente preparati e l'occorrenza per praticare la rianimazione d'emergenza (inclusa epinefrina). L'ipersensibilità severa o potenzialmente pericolosa per la vita è una controindicazione alla ri-somministrazione, se non è possibile tenere sotto controllo l'ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con genotipo con delezione completa/ampio riarrangiamento

I pazienti pediatrici che presentano un genotipo con delezione completa/ampio riarrangiamento hanno una probabilità elevata di sviluppare anticorpi, tra cui anticorpi neutralizzanti, in seguito all'esposizione a idursulfasi. I pazienti con questo genotipo hanno una probabilità più alta di sviluppare eventi avversi correlati all'infusione e tendono a presentare una risposta ridotta, come evidenziato dalla minore escrezione urinaria di glicosaminoglicani e da una riduzione delle dimensioni del fegato e del volume della milza rispetto ai pazienti con genotipo con mutazione missenso. La gestione di questi pazienti deve essere decisa su base individuale (vedere paragrafo 4.8).

Sodio

Questo medicinale contiene 0,482 mmol (o 11,1 mg) di sodio per flaconcino. Questo equivale allo 0,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione formali con idursulfasi.

In base al suo metabolismo nei lisosomi cellulari, è improbabile che idursulfasi sia soggetta a interazioni mediate dal citocromo P450.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di idursulfasi in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di idursulfasi durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se idursulfasi sia escreta nel latte materno. Dati disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di idursulfasi nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. La decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con idursulfasi deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Negli studi sulla riproduzione condotti su ratti maschi non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Idursulfasi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse da farmaco riportate per i 32 pazienti trattati settimanalmente con 0,5 mg/kg di idursulfasi nello studio TKT024 di fase II/III controllato con placebo, della durata di 52 settimane sono state quasi tutte di severità da lieve a moderata. Le più comuni sono state le reazioni correlate all'infusione: in 22 pazienti su 32 sono state riportate 202 reazioni in seguito alla somministrazione di un totale di 1580 infusioni. Nel gruppo di trattamento con il placebo sono state riportate 128 reazioni correlate all'infusione in 21 pazienti su 32, in seguito alla somministrazione di un totale di 1612 infusioni. Poiché durante una singola infusione può essersi verificata più di una reazione correlata

all'infusione, è probabile che le cifre indicate sovrastimino la reale incidenza delle reazioni da infusione. Nel gruppo placebo le reazioni correlate sono risultate simili, per natura e severità, a quelle riportate nel gruppo trattato. Tra le reazioni correlate all'infusione, le più comuni sono state reazioni cutanee (eruzione, prurito, orticaria ed eritema), piressia, vampate, respiro sibilante, dispnea, cefalea, vomito, dolore addominale, nausea e dolore toracico. Con la prosecuzione del trattamento la frequenza delle reazioni correlate all'infusione si è ridotta nel tempo.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 1 sono elencate le reazioni avverse. Le informazioni sono presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. La frequenza è indicata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). In considerazione del numero di pazienti trattati, un evento avverso verificatosi in un singolo paziente viene definito comune. In ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse vengono presentate in ordine decrescente di gravità. La tabella presenta anche le reazioni avverse riportate solo nel periodo successivo all'immissione in commercio, definite con frequenza "non nota" (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse osservate in pazienti trattati con Elaprase nell'ambito di studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa (termine preferenziale)			
	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				
				Reazione anafilattoide/ anafilattica
Patologie del sistema nervoso				
	Cefalea	Capogiro, tremore		
Patologie cardiache				
		Cianosi, aritmia, tachicardia		
Patologie vascolari				
	Vampate	Iperensione, ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
	Respiro sibilante, dispnea	Ipossia, broncospasmo, tosse	Tachipnea	
Patologie gastrointestinali				
	Dolore addominale, nausea, diarrea, vomito	Lingua tumefatta, dispepsia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
	Orticaria, eruzione cutanea, prurito, eritema			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
		Artralgia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
	Piressia, dolore toracico	Gonfiore nella sede di infusione, edema del viso, edema periferico		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				
	Reazione da infusione			

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Nei diversi studi clinici sono state riportate reazioni avverse gravi in un totale di 5 pazienti trattati con 0,5 mg/kg alla settimana od ogni due settimane. Quattro pazienti hanno sviluppato un episodio di ipossia durante una o diverse infusioni; in tre di questi pazienti con una sottostante pneumopatia severa di tipo ostruttivo (2 con una preesistente tracheostomia) è stata necessaria l'ossigenoterapia. L'episodio più severo verificatosi durante l'infusione in un paziente con malattia respiratoria febbrile, è associato a ipossia durante l'infusione che ha indotto un breve attacco convulsivo. Nel quarto paziente, la cui malattia di fondo era meno severa, si è avuta una risoluzione rapida a seguito dell'interruzione dell'infusione. Questi eventi non si sono ripresentati durante le infusioni successive utilizzando una velocità di infusione ridotta e somministrando, prima dell'infusione, medicinali come steroidi a basso dosaggio, antistaminici e beta agonisti per nebulizzazione. Al quinto paziente, con una cardiopatia preesistente, durante lo studio sono stati diagnosticati complessi ventricolari prematuri ed embolia polmonare.

Dopo l'immissione in commercio sono state riferite reazioni anafilattoidi/anafilattiche (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti che presentano genotipo con delezione completa/ampio riarrangiamento hanno una probabilità maggiore di sviluppare eventi avversi correlati all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

In 4 studi clinici (TKT008, TKT018, TKT024 e TKT024EXT), 53/107 pazienti (50%) hanno sviluppato anticorpi IgG anti-idursulfasi nel corso del trattamento. Complessivamente l'incidenza di anticorpi neutralizzanti è stata del 24% (26/107 pazienti).

Nell'analisi post-hoc dei dati di immunogenicità degli studi TKT024/024EXT, il 51% (32/63) dei pazienti trattati con idursulfasi alla dose di 0,5 mg/kg alla settimana presentava almeno 1 campione di sangue positivo agli anticorpi anti-idursulfasi, e il 37% dei pazienti (23/63) è risultato positivo agli anticorpi in almeno 3 visite di studio consecutive. Il 21% (13/63) dei pazienti è risultato positivo agli anticorpi neutralizzanti almeno una volta e il 13% (8/63) è risultato positivo agli anticorpi neutralizzanti in almeno 3 visite di studio consecutive.

Lo studio clinico HGT-ELA-038 ha valutato l'immunogenicità in bambini di età compresa tra 16 mesi e 7,5 anni. Durante lo studio di 53 settimane, nel 67,9% (19/28) dei pazienti sono stati trovati anticorpi anti-idursulfasi in almeno un campione di sangue, mentre il 57,1% (16/28) dei pazienti ha presentato positività anticorpale in almeno tre visite di studio consecutive. Il 54% dei pazienti è risultato positivo agli anticorpi neutralizzanti almeno una volta e la metà dei pazienti ha presentato positività agli anticorpi neutralizzanti in almeno tre visite di studio consecutive.

Tutti i pazienti che presentavano il genotipo con delezione completa/ampio riarrangiamento hanno sviluppato anticorpi, e la maggioranza di loro (7/8) è anche risultata positiva agli anticorpi neutralizzanti in almeno 3 occasioni consecutive. Tutti i pazienti con genotipo con mutazioni frameshift/nei siti di splicing hanno sviluppato anticorpi e 4/6 sono anche risultati positivi agli anticorpi neutralizzanti in almeno 3 visite di studio consecutive. I pazienti risultati negativi alla presenza di anticorpi appartenevano esclusivamente al gruppo con genotipo con mutazioni di mis-sense (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica sono risultate, in generale, simili a quelle riscontrate negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili informazioni limitate relative al sovradosaggio di Elaprased. Le evidenze suggeriscono che alcuni pazienti potrebbero manifestare una reazione anafilattoide dovuta al sovradosaggio (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altre sostanze per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo – Enzimi, codice ATC: A16AB09.

Meccanismo d'azione

La sindrome di Hunter è una malattia legata al cromosoma X causata da livelli insufficienti dell'enzima lisosomiale iduronato-2-solfatasi. La funzione dell'iduronato-2-solfatasi consiste nel catabolismo dei glicosaminoglicani (GAG) dermatan solfato ed eparan solfato attraverso il clivaggio delle frazioni solfato legate agli oligosaccaridi. Nei pazienti affetti dalla sindrome di Hunter, a causa dell'assenza o della carenza dell'enzima iduronato-2-solfatasi si verifica un accumulo progressivo di glicosaminoglicani all'interno delle cellule, che porta alla congestione cellulare, all'organomegalia, alla distruzione di tessuti e alla disfunzione di sistemi organici.

Idursulfasi è una forma purificata dell'enzima lisosomiale iduronato-2-solfatasi prodotta in una linea cellulare umana che fornisce un profilo di glicosilazione umano, analogo a quello dell'enzima naturale. Idursulfasi viene secreta come una glicoproteina costituita da 525 aminoacidi e contiene 8 siti di N-glicosilazione che sono occupati da catene oligosaccaridiche di tipo complesso, ibrido e ad alto contenuto di mannosio. Il peso molecolare di idursulfasi è di circa 76 kD.

Il trattamento dei pazienti affetti dalla sindrome di Hunter con idursulfasi per via endovenosa fornisce l'enzima esogeno che viene assorbito all'interno dei lisosomi cellulari. I residui di mannosio-6-fosfato (M6P) sulle catene oligosaccaridiche rendono possibile il legame specifico dell'enzima ai recettori dell'M6P sulla superficie cellulare, cui segue l'internalizzazione nella cellula dell'enzima che si dirige verso i lisosomi intracellulari, e il successivo catabolismo dei GAG accumulati.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di Elaprased sono state dimostrate in tre studi clinici: due studi randomizzati, controllati verso placebo (TKT008 e TKT024) su adulti e bambini di età superiore a 5 anni e uno studio di sicurezza in aperto (HGT-ELA-038) su bambini di età compresa tra 16 mesi e 7,5 anni.

Complessivamente 108 pazienti maschi affetti dalla sindrome di Hunter con un ampio spettro di sintomi sono stati arruolati nei due studi clinici randomizzati, controllati con placebo; di questi, 106 hanno proseguito il trattamento nella fase di estensione in aperto dei due studi clinici.

Studio TKT024

In uno studio della durata di 52 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, 96 pazienti di età compresa tra 5 e 31 anni sono stati trattati con Elaprased alla dose di 0,5 mg/kg una volta alla settimana (n=32) o con 0,5 mg/kg ogni due settimane (n=32) o con placebo (n=32). Nello studio sono stati inclusi pazienti con deficit documentato dell'attività dell'enzima iduronato-2-solfatasi, una percentuale prevista della capacità vitale forzata (CVF) <80% e un ampio spettro di severità della malattia.

L'endpoint principale di efficacia era un punteggio composito a due componenti basato sulla somma dei gradi di variazione dal basale alla fine dello studio nella distanza percorsa camminando per 6 minuti (test del cammino per 6 minuti o 6MWT (6-Minute Walk Test)) come misura della resistenza, e sulla percentuale prevista della CVF come misura della funzione polmonare. Nei pazienti trattati una volta alla settimana questo endpoint è risultato significativamente diverso rispetto al placebo ($p=0,0049$).

Ulteriori analisi sul beneficio clinico sono state condotte su singoli componenti del punteggio composito dell'endpoint principale: le variazioni assolute della CVF, le variazioni dei livelli urinari dei GAG, il volume del fegato e della milza, la misura del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) e le variazioni della massa del ventricolo sinistro (MVS). I risultati sono riportati nella Tabella 2.

Tabella 2. Risultati dello studio clinico pivotal con somministrazione di 0,5 mg/kg alla settimana (Studio TKT024).

Endpoint	52 settimane di trattamento 0,5 mg/kg alla settimana			
	Media (ES: errore standard) ponderata marginalmente (MO: margine osservato)		Differenza media del trattamento rispetto al placebo (ES)	Valore p (rispetto al placebo)
	Idursulfasi	Placebo		
Composito (6MWT e CVF %)	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
CVF % prevista	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
Volume assoluto della CVF (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Livelli urinari dei GAG (μg GAG/mg creatinina)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% di variazione del volume del fegato	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% di variazione del volume della milza	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Complessivamente 11 pazienti su 31 (36%) nel gruppo trattato una volta/settimana rispetto a 5 pazienti su 31 (16%) nel gruppo placebo hanno avuto un incremento della FEV₁ di almeno 0,2 l entro la fine dello studio, segnalando una correlazione tra la dose e il miglioramento dell'ostruzione delle vie aeree. I pazienti nel gruppo trattato una volta/settimana hanno avuto un miglioramento medio clinicamente significativo del 15% nella FEV₁ alla fine dello studio.

I livelli urinari dei GAG si sono normalizzati al di sotto del limite superiore dei valori normali (definito come 126,6 μg GAG/mg di creatinina) nel 50% dei pazienti trattati settimanalmente.

Dei 25 pazienti nel gruppo trattato una volta/settimana con un fegato di dimensioni superiori alla norma al basale, l'80% (20 pazienti) ha ottenuto una riduzione entro i limiti di normalità del volume del fegato entro la fine dello studio.

Dei 9 pazienti nel gruppo trattato una volta/settimana con una milza di dimensioni superiori alla norma al basale, 3 hanno ottenuto la normalizzazione del volume della milza entro la fine dello studio.

Circa la metà dei pazienti nel gruppo trattato una volta/settimana (15 su 32; 47%) presentavano ipertrofia del ventricolo sinistro al basale, definita come indice della MVS > 103 g/m². In 6 pazienti (40%) la MVS si è normalizzata entro la fine dello studio.

Tutti i pazienti sono stati trattati con idursulfasi fino a un massimo di 3,2 anni nella fase di estensione del presente studio (TKT024EXT).

Tra i pazienti inizialmente randomizzati alla somministrazione settimanale di idursulfasi nello studio TKT024, il massimo miglioramento nella distanza percorsa camminando per sei minuti è stato osservato in media a 20 mesi e il picco della CVF percentuale prevista media a 16 mesi.

Tra tutti i pazienti sono stati osservati incrementi medi statisticamente significativi rispetto all'inizio del trattamento (inizio del TKT024 per i pazienti trattati con idursulfasi nel TKT024 e valore iniziale a 53 settimane per i pazienti trattati con placebo nel TKT024) nella distanza percorsa nel 6MWT in corrispondenza della maggior parte delle rilevazioni effettuate; gli incrementi significativi medi e percentuali sono risultati rispettivamente compresi fra 13,7 m e 41,5 m (massimo a 20 mesi) e fra il 6,4% e il 13,3% (massimo a 24 mesi). Nella maggior parte delle rilevazioni effettuate, i pazienti che provenivano dal gruppo del trattamento settimanale dello studio iniziale TKT024 hanno riportato un miglioramento più marcato della distanza percorsa rispetto ai pazienti degli altri due gruppi di trattamento.

Tra tutti i pazienti, la CVF % media prevista è aumentata significativamente a 16 mesi, nonostante a 36 mesi sia poi tornata a valori simili a quelli iniziali. I pazienti con l'insufficienza polmonare più severa al basale (in base al valore della CVF prevista percentuale) hanno mostrato tendenzialmente il miglioramento meno marcato.

Incrementi statisticamente significativi del volume assoluto della CVF rispetto all'inizio del trattamento sono stati osservati alla maggior parte delle visite per tutti i gruppi di trattamento e per ciascuno dei gruppi di trattamento del precedente studio TKT024. Le variazioni medie sono risultate comprese tra 0,07 l e 0,31 l e quelle percentuali tra 6,3% e 25,5% (valore massimo a 30 mesi). Le variazioni medie e percentuali rispetto all'inizio del trattamento erano più elevate, a tutte le rilevazioni, nel gruppo di pazienti dello studio TKT024 trattati con somministrazioni settimanali.

Alla visita finale 21/31 pazienti nel gruppo del TKT024 trattato una volta/settimana, 24/32 nel gruppo del TKT024 trattato a settimane alterne e 18/31 pazienti nel gruppo placebo del TKT024 presentavano livelli normalizzati dei GAG urinari, al di sotto del limite superiore dei valori normali. Le variazioni dei livelli urinari dei GAG sono stati i segnali più precoci del miglioramento clinico dovuto al trattamento con idursulfasi e le riduzioni massime dei GAG urinari sono state osservate in tutti i gruppi entro i primi quattro mesi di trattamento; variazioni di scarsa entità si sono verificate tra il 4° e il 36° mese. Le riduzioni più consistenti dei GAG urinari con il trattamento con l'idursulfasi sono state ottenute nei casi che presentavano i livelli iniziali di GAG urinari più elevati.

Le riduzioni del volume di fegato e milza osservate alla fine dello studio TKT024 (53 settimane) si sono mantenute durante lo studio di estensione (TKT024EXT) in tutti i pazienti indipendentemente dal trattamento precedentemente assegnato. Entro 24 mesi il volume del fegato si è normalizzato nel 73% dei pazienti (52 su 71) con epatomegalia al basale. Inoltre in tutti i pazienti trattati in precedenza il volume medio del fegato ha raggiunto la riduzione di grande entità entro 8 mesi, con un lieve incremento osservato a 36 mesi. Le riduzioni del volume medio del fegato sono state osservate indipendentemente dall'età, dalla severità della malattia, dallo stato degli anticorpi IgG o dalla presenza di anticorpi neutralizzanti. Il volume della milza si è normalizzato a 12 e a 24 mesi nel 9,7% dei pazienti con splenomegalia del gruppo del TKT024 trattato una volta/settimana.

L'indice medio della MVS è rimasto stabile nell'arco dei 36 mesi di trattamento con idursulfasi in ciascun gruppo di trattamento dello studio TKT024.

Un'analisi post-hoc dei dati di immunogenicità degli studi TKT024 e TKT024EXT (vedere paragrafo 4.8) ha evidenziato la presenza di mutazione di senso o mutazione non senso/frameshift. Dopo 105 settimane di esposizione a idursulfasi, né lo stato anticorpale né il genotipo hanno influito sulla riduzione delle dimensioni del fegato e della milza o sulla distanza percorsa nel test del cammino

di 6 minuti o sulle misurazioni della capacità vitale forzata. I pazienti risultati positivi agli anticorpi hanno presentato una riduzione inferiore dell'eliminazione urinaria dei glicosaminoglicani rispetto ai pazienti risultati negativi agli anticorpi. Non sono stati studiati gli effetti più a lungo termine dello sviluppo degli anticorpi sugli esiti clinici.

Studio HGT-ELA-038

In questo studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo, le infusioni di idursulfasi sono state somministrate a pazienti di sesso maschile affetti da sindrome di Hunter con età compresa tra 16 mesi e 7,5 anni.

Il trattamento con idursulfasi ha determinato una diminuzione fino al 60% nell'escrezione urinaria di glicosaminoglicani e riduzioni delle dimensioni di fegato e milza, con risultati sovrapponibili a quelli dello studio TKT024. Le riduzioni sono state osservate entro la settimana 18 e si sono mantenute fino alla settimana 53. I pazienti con un titolo anticorpale elevato presentavano una minore risposta a idursulfasi, come dimostrato dall'escrezione urinaria di glicosaminoglicani e dalle dimensioni di fegato e milza.

Analisi dei genotipi dei pazienti dello studio HGT-ELA-038

I pazienti sono stati suddivisi nei seguenti gruppi: mutazioni missenso (13), delezione completa/ampio riarrangiamento (8) e mutazioni frameshift/dei siti di splicing (5). Un paziente non è stato assegnato ad alcun gruppo/è risultato non classificabile.

Il genotipo con delezione completa/ampio riarrangiamento era più comunemente associato allo sviluppo di un titolo anticorpale elevato e di anticorpi neutralizzanti a idursulfasi e con maggiore probabilità presentava una risposta ridotta al medicinale. Non è stato tuttavia possibile predire in modo accurato l'outcome clinico individuale sulla base della risposta anticorpale o del genotipo.

Non esistono dati clinici che dimostrino un beneficio sulle manifestazioni neurologiche della malattia.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Idursulfasi viene assorbita attraverso meccanismi recettoriali selettivi che comportano il legame con i recettori del mannosio 6-fosfato. In seguito all'internalizzazione da parte delle cellule, l'enzima si viene a trovare all'interno dei lisosomi cellulari, limitando così la distribuzione della proteina. La degradazione dell'idursulfasi avviene in genere attraverso meccanismi ben identificati di idrolisi proteica che inducono la formazione di piccoli peptidi e aminoacidi, per cui un'eventuale insufficienza renale o epatica non dovrebbe influenzare la farmacocinetica di idursulfasi.

Le tabelle 3 e 4 sottostanti riportano rispettivamente i parametri farmacocinetici in funzione dell'età e del peso corporeo misurati durante la prima infusione alla settimana 1 degli studi TKT024 (braccio di 0,5 mg/kg alla settimana) e HGT-ELA-038.

Tabella 3. Parametri farmacocinetici alla settimana 1 in funzione dell'età negli studi TKT024 e HGT-ELA-038

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

Negli studi TKT024 e HGT-ELA-038 i pazienti sono stati inoltre stratificati in cinque categorie di peso, come risulta dalla seguente tabella.

Tabella 4. Parametri farmacocinetici alla settimana 1 in funzione del peso corporeo negli studi TKT024 e HGT-ELA-038

Peso (kg)	<20 (n=17)	≥ 20 e < 30 (n=18)	≥ 30 e < 40 (n=9)	≥ 40 e < 50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
C _{max} (µg/mL) Media ± DS	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
AUC _{0-∞} (min*µg/mL)	206,2 ± 33,9	234,3 ± 103,0	231,1 ± 681,0	260,2 ± 113,8	251,3 ± 86,2
CL (mL/min/kg) Media ± DS	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

Nei gruppi di pazienti con peso inferiore è stato osservato un più alto volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}).

Nel complesso non è emersa una chiara tendenza nell'esposizione sistemica o nel tasso di clearance di idursulfasi rispetto all'età o al peso corporeo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dose singola, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e dello sviluppo e nei confronti della fertilità maschile.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale.

Gli studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di idursulfasi nel latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 20
Sodio cloruro
Sodio fosfato bibasico eptaidrato
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica in uso fino a 8 ore a 25 °C.

Dopo la diluizione

Dal punto di vista della sicurezza microbiologica il prodotto diluito deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima dell'uso della soluzione preparata, che non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 5 ml (vetro di tipo 1) fornito di tappo di gomma butilica rivestita in resina fluorata con ghiera e capsula di chiusura a strappo blu. Ogni flaconcino contiene 3 ml di concentrato per soluzione per infusione.

Confezioni da 1, 4 e 10 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ciascun flaconcino di Elapraxe è monouso e contiene 6 mg di idursulfasi in 3 ml di soluzione. Elapraxe è per infusione endovenosa e deve essere diluito in una soluzione per infusione di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml) prima dell'uso. Si raccomanda di somministrare il volume totale di infusione utilizzando un filtro in linea da 0,2 µm. Elapraxe non deve essere infuso con altri medicinali nella linea di infusione.

- Si deve determinare il numero di flaconcini da diluire in base al peso del singolo paziente e alla dose consigliata di 0,5 mg/kg.
- La soluzione nei flaconcini non deve essere utilizzata se presenta un cambiamento di colore o se sono presenti sostanze particolate. Non agitare la soluzione.
- Prelevare il volume calcolato di Elapraxe dal numero appropriato di flaconcini.
- Diluire il volume totale necessario di Elapraxe in 100 ml di soluzione per infusione di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml). Poiché Elapraxe non contiene conservanti o agenti batteriostatici, occorre prestare la massima cura per assicurare la sterilità della soluzione preparata: a tale scopo,

occorrerà operare in asepsi. Una volta diluita, la soluzione deve essere miscelata delicatamente ma senza agitarla.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/365/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 gennaio 2007
Data del rinnovo più recente: 09 settembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE
POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE
ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
USA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8 del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Obbligo specifico 1 – Indagine sugli esiti della malattia di Hunter (HOS, Hunter Outcome Survey): i dati disponibili e gli aggiornamenti saranno forniti nell'ambito delle rivalutazioni annuali.	31 marzo di ogni anno
Obbligo specifico 4 – Presentare i dati sull'immunogenicità dopo riesposizione all'idursulfasi nell'ambito delle rivalutazioni annuali.	31 marzo di ogni anno
Obbligo specifico 5 – Valutare i seguenti endpoint clinici a lungo termine principalmente attraverso l'HOS. Questi dati saranno rivalutati annualmente e gli esiti saranno riportati e discussi nell'ambito delle rivalutazioni annuali. - Valutazione della morbilità (es. incidenza delle infezioni, stato della funzione polmonare) e mortalità polmonare a lungo termine - Valutazione della morbilità (es. incidenza degli eventi e, ove disponibili, dati ecocardiografici) e mortalità cardiovascolare a lungo termine - Valutazione degli andamenti dell'escrezione urinaria dei GAG a lungo termine - Valutazione dei livelli anticorpali a lungo termine, del relativo isotipo e della correlazione con altri parametri terapeutici	31 marzo di ogni anno