▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Elaprase 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 6 mg Idursulfase. Jeder ml enthält 2 mg Idursulfase*.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Durchstechflasche enthält 0,482 mmol Natrium und 0,726 mg Polysorbat 20.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

*Idursulfase wird mithilfe der DNA-Rekombinationstechnik in einer kontinuierlichen menschlichen Zelllinie hergestellt.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).
Eine klare bis leicht opaleszente farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Elaprase ist zur Langzeitbehandlung von Patienten mit Hunter-Syndrom (Mukopolysaccharidose II, MPS II) indiziert.

Es wurden keine klinischen Studien mit heterozygoten weiblichen Patienten durchgeführt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diese Behandlung sollte durch einen Arzt oder anderes in der Versorgung von Patienten mit MPS-II-Erkrankungen oder anderen vererbten Stoffwechselstörungen erfahrenes medizinisches Fachpersonal überwacht werden.

Dosierung

Elaprase wird wöchentlich in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht durch intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden gegeben. Dieser Zeitraum kann schrittweise auf 1 Stunde reduziert werden, wenn keine Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Bei Patienten, die mehrere Monate lang in der Klinik behandelt worden sind und ihre Infusionen gut vertragen, kann in Betracht gezogen werden, die Infusion zu Hause zu verabreichen. Zu Hause stattfindende Infusionen müssen durch einen Arzt oder durch ambulantes Pflegepersonal beaufsichtigt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit Patienten über 65 Jahren.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Dosis für Kinder und Jugendliche beträgt wie für Erwachsene 0,5 mg/kg Körpergewicht wöchentlich.

Art der Anwendung

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Schwere oder lebensbedrohliche Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, sofern die Überempfindlichkeit nicht kontrollierbar ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion

Mit Idursulfase behandelte Patienten können Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Während der klinischen Studien waren die häufigsten Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion Hautreaktionen (Ausschlag, Pruritus, Urtikaria), Pyrexie, Kopfschmerzen, Hypertonie und Rötung. Die Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion wurden durch eine Verminderung der Infusionsgeschwindigkeit, das Unterbrechen der Infusion oder durch Anwendung von Arzneimitteln

wie Antihistaminika, Antipyretika, niedrig dosierte Corticosteroide (Prednison und Methylprednisolon) oder Verneblung von Beta-Agonisten behandelt oder gemildert.

Bei Patienten mit einer zugrunde liegenden schweren Atemwegserkrankung ist besondere Vorsicht bei der Anwendung einer Infusion geboten. Diese Patienten müssen streng überwacht und die Infusionen unter entsprechenden klinischen Bedingungen angewendet werden. Die Versorgung und Behandlung solcher Patienten ist mit der gebotenen Vorsicht durchzuführen, wobei die Anwendung von Antihistaminika und anderen sedierenden Arzneimitteln begrenzt oder streng überwacht werden muss. In manchen Fällen kann die Herbeiführung eines positiven Atemwegsdrucks erforderlich sein.

Bei Patienten mit einer akuten febrilen Atemwegserkrankung ist eine Verschiebung der Infusion in Betracht zu ziehen. Patienten, die zusätzlichen Sauerstoff zuführen, sollten während der Infusion diese Behandlung für den Fall einer Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion griffbereit halten.

Anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen

Bei einigen Patienten sind während der Behandlung mit Idursulfase bis zu mehreren Jahren nach Beginn der Therapie anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen, die lebensbedrohlich sein können, beobachtet worden. Spät auftretende Symptome und Anzeichen von anaphylaktoiden/anaphylaktischen Reaktionen sind bis zu 24 Stunden nach der ersten Reaktion beobachtet worden. Wenn eine anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Infusion unverzüglich ausgesetzt und eine geeignete Behandlung und Beobachtung eingeleitet werden. Die gegenwärtigen Standards für die Notfallbehandlung sind einzuhalten. Bei Patienten mit schwerwiegenden oder refraktären anaphylaktoiden/anaphylaktischen Reaktionen kann eine längere klinische Überwachung erforderlich sein. Patienten, bei denen anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen aufgetreten sind, sind bei einer erneuten Anwendung von Idursulfase mit Vorsicht zu behandeln. Während der Infusionen müssen entsprechend geschultes Fachpersonal sowie Ausrüstungen für die Notfallreanimation (einschließlich Epinephrin) zur Verfügung stehen. Bei schwerer oder potenziell lebensbedrohlicher Überempfindlichkeit darf keine erneute Medikation mit Elaprase erfolgen, sofern die Überempfindlichkeit nicht kontrollierbar ist (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten des Genotyps „vollständige Deletion"/„große Umgruppierung"

Pädiatrische Patienten des Genotyps „vollständige Deletion" bzw. „große Umgruppierung" haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, Antikörper, einschließlich neutralisierender Antikörper, in Reaktion auf Exposition mit Idursulfase zu entwickeln. Patienten dieses Genotyps entwickeln mit größerer Wahrscheinlichkeit infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse und zeigten im Vergleich zu Patienten vom Missense-Genotyp eine tendenziell eher verhaltene Reaktion, gemessen am Rückgang der Glykosaminglykan-Ausscheidung im Harn sowie der Leber- und Milzvolumina. Über das jeweilige Patientenmanagement ist nach Einzelfall zu entscheiden (siehe Abschnitt 4.8).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 11,1 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Polysorbat 20

Dieses Arzneimittel enthält 0,726 mg Polysorbat 20 pro Durchstechflasche, entsprechend 0,22 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimitteln zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Idursulfase wurden keine formellen Arzneimittelwechselwirkungsstudien durchgeführt.

Da Idursulfase in den zellulären Lysosomen verstoffwechselt wird, dürfte es kein Kandidat für durch Cytochrom P450 vermittelte Wechselwirkungen sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Idursulfase bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Idursulfase während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Idursulfase in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden tierexperimentellen Daten zeigten, dass Idursulfase in die Milch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Idursulfase verzichtet werden soll / die Behandlung mit Idursulfase zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die an männlichen Ratten durchgeführten Reproduktionsstudien ergaben keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Idursulfase hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Nebenwirkungen, die für die 32 in der 52-wöchigen, Placebo-kontrollierten Studie der Phase II/III TKT024 mit 0,5 mg/kg Idursulfase wöchentlich behandelten Patienten berichtet wurden, waren nach ihrem Schweregrad fast alle leicht bis mäßig schwer. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion, von denen 202 bei 22 von insgesamt 32 Patienten nach der Anwendung von insgesamt 1 580 Infusionen berichtet wurden. In der Gruppe, die Placebo erhalten hatte, wurden 128 Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion bei 21 von insgesamt 32 Patienten nach der Anwendung von insgesamt 1 612 Infusionen berichtet. Da während einer beliebigen Einzelinfusion mehr als eine Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion aufgetreten sein könnte, wird durch die oben genannten Zahlen das tatsächliche Auftreten von Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion wahrscheinlich überschätzt. Die infusionsbedingten Reaktionen in der Placebo-Gruppe ähnelten nach Art und Schweregrad den Reaktionen in der Behandlungsgruppe. Die häufigsten Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion waren Hautreaktionen (Ausschlag, Pruritus, Urtikaria und Erythem), Pyrexie, Hitzegefühl, pfeifendes Atmen, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Erbrechen, Abdominalschmerz, Übelkeit und Brustkorbschmerz. Die Häufigkeit der Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion nahm bei fortgesetzter Behandlung im Laufe der Zeit ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit wird als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10) oder gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100) angegeben. Aufgrund der Anzahl der behandelten Patienten wird das Auftreten einer Nebenwirkung bei einem einzelnen Patienten als häufig definiert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Ausschließlich nach dem Inverkehrbringen berichtete Nebenwirkungen sind in der Tabelle unter der Häufigkeitskategorie "Nicht bekannt" (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt.

Tabelle 1: In klinischen Studien und nach dem Inverkehrbringen beobachtete Nebenwirkungen bei den mit Elaprase behandelten Patienten

Systemorganklasse	Nebenwirkung (bevorzugter Begriff)			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				
				Anaphylaktoide/ anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems				
	Kopf-schmerzen	Schwindel, Tremor		
Herzerkrankungen				
		Zyanose, Arrhythmie, Tachykardie		
Gefäßerkrankungen				
	Hitzegefühl	Hypertonie, Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
	pfeifendes Atmen, Dyspnoe	Hypoxie, Bronchospasmus, Husten	Tachypnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	Abdominal-schmerz, Übelkeit, Diarrhöe, Erbrechen	geschwollene Zunge, Dyspepsie		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Urtikaria, Ausschlag, Pruritus, Erythem			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
		Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				

Systemorganklasse	Nebenwirkung (bevorzugter Begriff)			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
	Fieber, Brustkorbschmerz	Schwellung der Infusions-stelle, Gesichtsödem, peripheres Ödem		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
	Reaktion im Zusammen-hang mit einer Infusion			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In den klinischen Studien wurden ernsthafte Nebenwirkungen bei insgesamt 5 Patienten berichtet, die 0,5 mg/kg wöchentlich oder alle zwei Wochen erhalten hatten. Bei 4 Patienten traten während einer oder mehrerer Infusionen hypoxische Episoden auf, die eine Sauerstofftherapie bei 3 Patienten mit schwerer zugrunde liegender obstruktiver Atemwegserkrankung erforderlich machten (2 mit vorbestehender Tracheostomie). Die am schwersten wiegende Episode trat bei einem Patienten mit einer febrilen Atemwegserkrankung auf und war mit Hypoxie während der Infusion verbunden, was zu einem kurzen Anfall führte. Bei dem vierten Patienten, der eine weniger schwerwiegende zugrunde liegende Erkrankung hatte, trat kurz nach der Unterbrechung der Infusion eine spontane Lösung ein. Bei späteren Infusionen, die mit geringerer Infusionsgeschwindigkeit vorgenommen wurden und bei denen zuvor Arzneimittel angewendet worden waren, üblicherweise niedrig dosierte Steroide, Antihistaminika und Verneblung von Beta-Agonisten, traten diese Ereignisse nicht mehr auf. Bei dem fünften Patienten, der eine vorbestehende Herzerkrankung hatte, wurden während der Studie vorzeitiger Kammerkomplex und Lungenembolie diagnostiziert.

Nach dem Inverkehrbringen sind anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten des Genotyps „vollständige Deletion“ / „große Umgruppierung“ entwickeln mit höherer Wahrscheinlichkeit infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

In 4 klinischen Studien (TKT008, TKT018, TKT024 und TKT024EXT) entwickelten 53/107 Patienten (50%) irgendwann Anti-Idursulfase-IgG-Antikörper. Die Gesamtquote für neutralisierende Antikörper betrug 24% (26/107 Patienten).

In der mit den Daten aus den Studien TKT024/024EXT durchgeführten Post-hoc-Analyse zur Immunogenität zeigte sich, dass bei 51% (32/63) der mit Idursulfase 0,5 mg/kg wöchentlich behandelten Patienten mindestens 1 Blutprobe positiv auf Anti-Idursulfase-Antikörper getestet worden war. Zudem wurden 37% (23/63) bei mindestens 3 aufeinander folgenden Studienbesuchen positiv auf Antikörper getestet. Mindestens einmal positiv auf neutralisierende Antikörper getestet wurden 21% (13/63) der Patienten, und 13% (8/63) wurden bei mindestens 3 aufeinander folgenden Studienbesuchen positiv auf neutralisierende Antikörper getestet.

In der klinischen Studie HGT-ELA-038 wurde die Immunogenität bei Kindern im Alter von 16 Monaten bis 7,5 Jahren beurteilt. Während der 53-wöchigen Studie wurde bei 67,9% (19 von 28) der Patienten mindestens eine Blutprobe positiv auf Anti-Idursulfase-Antikörper getestet und 57,1% (16 von 28) wurden bei mindestens drei aufeinander folgenden Studienbesuchen positiv auf Antikörper getestet. Mindestens einmal positiv auf neutralisierende Antikörper getestet wurden 54% der Patienten, und die Hälfte der Patienten wurde bei mindestens drei aufeinander folgenden Studienbesuchen positiv auf neutralisierende Antikörper getestet.

Alle Patienten des Genotyps „vollständige Deletion“/„große Umgruppierung“ entwickelten Antikörper und die meisten von ihnen (7/8) wurden auch mindestens dreimal nacheinander positiv auf neutralisierende Antikörper getestet. Alle Patienten, deren Genotyp eine Frameshift-/Splice-Site-Mutation aufweist, entwickelten Antikörper und 4/6 wurden auch bei mindestens drei aufeinander folgenden Studienbesuchen positiv auf neutralisierende Antikörper getestet. Antikörper-negative Patienten traten ausschließlich in der Genotyp-Gruppe mit Missense-Mutation auf (siehe Abschnitte 4.4. und 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die bei Kindern und Jugendlichen berichteten Nebenwirkungen waren im Allgemeinen die gleichen wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für die Anwendung von Elaprase liegen nur begrenzte Informationen zur Überdosierung vor. Die Daten deuten darauf hin, dass bei einigen Patienten eine anaphylaktoide Reaktion infolge einer Überdosierung auftreten kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel – Enzyme, ATC-Code: A16AB09.

Wirkmechanismus

Das Hunter-Syndrom ist eine X-chromosomale Erkrankung, die durch einen Mangel an dem lysosomalen Enzym Iduronat-2-Sulfatase verursacht wird. Iduronat-2-Sulfatase katabolisiert die Glykosaminoglykane (GAG) Dermatansulfat und Heparansulfat durch Abspaltung der Oligosaccharid-gebundenen Sulfat-Anteile. Da das Enzym Iduronat-2-Sulfatase bei Patienten mit Hunter-Syndrom nicht oder nur in unzureichendem Maße vorhanden ist, sammeln sich zunehmend Glykosaminoglykane in den Zellen an, was zu Zellschwellung, Organomegalie, Gewebszerstörung und Dysfunktion des Organsystems führt.

Idursulfase ist eine gereinigte Form des lysosomalen Enzyms Iduronat-2-Sulfatase. Es wird in einer menschlichen Zelllinie hergestellt und weist ein humanes Glykosylierungsprofil auf, das dem des natürlich vorkommenden Enzyms analog ist. Idursulfase wird als ein 525-Aminosäuren-Glykoprotein sezerniert und enthält 8 N-gebundene Glykosylierungsstellen, die von komplexen, hybriden Oligosaccharid-Ketten des High-Mannose-Typs besetzt werden. Idursulfase hat ein Molekulargewicht von etwa 76 Kilodalton.

Durch die Behandlung von Hunter-Syndrom-Patienten mit Idursulfase intravenös wird exogenes Enzym zur Aufnahme in die zellulären Lysosomen zur Verfügung gestellt. Die Mannose-6-Phosphat- (M6P-) Rückstände an den Oligosaccharid-Ketten ermöglichen eine spezifische Bindung des Enzyms an die M6P-Rezeptoren auf der Zelloberfläche. Dies führt zu einer zellulären Internalisierung des Enzyms, die auf die intrazellulären Lysosomen und die anschließende Katabolisierung der angesammelten GAG zielt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elaprase wurden in drei klinischen Studien gezeigt: zwei randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien (TKT008 und TKT024) an Erwachsenen und Kindern über 5 Jahren sowie einer offenen Sicherheitsstudie (HGT-ELA-038) an Kindern im Alter zwischen 16 Monaten und 7,5 Jahren.

Insgesamt 108 männliche Hunter-Syndrom-Patienten mit einem breiten Symptomspektrum wurden in die zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien aufgenommen; 106 Patienten setzten die Behandlung in zwei informationsoffenen Erweiterungsstudien fort.

Studie TKT024

In einer 52-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Doppelblindstudie erhielten 96 Patienten zwischen 5 und 31 Jahren Elaprase 0,5 mg/kg wöchentlich (n = 32) oder 0,5 mg/kg jede zweite Woche (n = 32) oder Placebo (n = 32). Die Studie umfasste Patienten mit einer dokumentierten defizienten Iduronat-2-Sulfatase-Enzymaktivität, deren FVC in Prozent vom Sollwert bei < 80% lag und bei denen der Schweregrad der Erkrankung breit gestreut war.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine aus zwei Komponenten zusammengesetzte Bewertungsziffer aus der Summe der Ränge der von den prätherapeutischen Ausgangswerten bis zum Ende der Studie erfolgten Veränderungen in der Entfernung, die während eines sechsminütigen Gehtests (6-Minuten-Gehtest oder 6MWT), als Maß für die Ausdauer, zurückgelegt wurde, und der Veränderungen der forcierten Vitalkapazität (FVC) in Prozent vom Sollwert, als Maß für die Lungenfunktion. Dieser Endpunkt unterschied sich bei den wöchentlich behandelten Patienten signifikant von Placebo (p = 0,0049).

Zusätzliche Analysen des klinischen Nutzens wurden für einzelne Komponenten der zusammengesetzten Bewertungsziffer für den primären Endpunkt durchgeführt, für absolute Veränderungen in der FVC, Veränderungen der GAG-Spiegel im Harn, Veränderungen der Leber-und Milzvolumina, Messung der Sekundenkapazität (FEV_1) und Veränderungen der linksventrikulären Masse (LVM). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle2: Ergebnisse der klinischen Schlüsselstudie mit 0,5 mg/kg pro Woche (Studie TKT024)

	52 Wochen Behandlung 0,5 mg/kg wöchentlich			
	Gewichtetes Mittel (beobachtete Randverteilung) (Standardfehler)		Durchschnittlicher Behandlungsunterschied zu Placebo (Standardfehler)	P-Wert (im Vergleich zu Placebo)
Endpunkt	Idursulfase	Placebo		
Kombiniert (6MWT und %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
%-Sollwert-FVC	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
FVC absolutes Volumen (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
GAG-Spiegel im Harn (µg GAG/mg Kreatinin)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	< 0,0001
% Veränderung Lebervolumen	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	< 0,0001
% Veränderung Milzvolumen	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	< 0,0001

Insgesamt 11 von 31 Patienten (36%) in der wöchentlich behandelten Gruppe gegenüber 5 von 31 Patienten (16%) in der Placebo-Gruppe verzeichneten eine Steigerung der FEV_1 von mindestens 0,2 l bei oder vor Ende der Studie, was auf eine dosisabhängige Verbesserung bei der Atemwegsobstruktion hinweist. Die Patienten in der wöchentlich behandelten Gruppe konnten am Ende der Studie eine klinisch signifikante, durchschnittlich 15%-ige Verbesserung der FEV_1 verzeichnen.

Die GAG-Spiegel im Harn normalisierten sich auf Werte unterhalb der Normobergrenze (definiert als 126,6 µg GAG/mg Kreatinin) bei 50% der Patienten, die eine wöchentliche Behandlung erhalten hatten.

In der wöchentlich behandelten Gruppe konnten von den 25 Patienten mit zu Behandlungsbeginn anomal großer Leber 80% (20 Patienten) bis zum Ende der Studie einen Rückgang des Lebervolumens auf Werte innerhalb des Normalbereichs verzeichnen.

Von den 9 Patienten in der wöchentlich behandelten Gruppe, die zu Behandlungsbeginn anomal große Milzvolumen aufwiesen, normalisierten sich die Milzvolumina bei 3 Patienten bis zum Ende der Studie.

Etwa die Hälfte der Patienten in der wöchentlich behandelten Gruppe (15 von 32; 47%) hatte zu Beginn eine Linksherzhypertrophie, definiert als LVM-Index > 103 g/m^2. Von diesen hatten 6 (40%) bis zum Ende der Studie normalisierte LVM-Werte.

In einer Erweiterung dieser Studie (TKT024EXT) erhielten alle Patienten bis zu 3,2 Jahre lang wöchentlich Idursulfase.

Bei den Patienten, die nach der ursprünglichen Randomisierung in TKT024 der Gruppe mit wöchentlicher Idursulfase-Gabe zugeordnet worden waren, trat die maximale durchschnittliche Verbesserung der während des sechsminütigen Gehtests zurückgelegten Entfernung im 20. Monat ein. Der durchschnittliche Spitzenwert für die FVC in Prozent vom Sollwert wurde im Monat 16 erreicht.

Bei allen Patienten zeigte sich eine im Verhältnis zum prätherapeutischen Ausgangswert (TKT024-Ausgangswert bei den TKT024-Idursulfase-Patienten und Ausgangswert der 53. Woche bei den TKT024-Placebo-Patienten) statistisch signifikante durchschnittliche Steigerung der beim 6-Minuten-Gehtest zurückgelegten Distanz an der Mehrzahl der getesteten Zeitpunkte. Die signifikanten durchschnittlichen und prozentualen Steigerungen lagen dabei im Bereich von 13,7 m bis 41,5 m (Maximum im 20. Monat) bzw. von 6,4% bis 13,3% (Maximum im 24. Monat). An den meisten getesteten Zeitpunkten verbesserten die Patienten aus der ursprünglichen wöchentlichen TKT024-Behandlungsgruppe ihre Gehdistanz in höherem Maße als die Patienten in den anderen zwei Behandlungsgruppen.

Bei allen Patienten erhöhte sich die durchschnittliche FVC in Prozent vom Sollwert signifikant im 16. Monat, näherte sich jedoch bis zum 36. Monat wieder dem prätherapeutischen Ausgangswert. Diejenigen Patienten, die bei Behandlungsbeginn die stärksten Beeinträchtigungen der Lungenfunktion (gemessen als FVC in Prozent vom Sollwert) aufwiesen, zeigten tendenziell die geringsten Verbesserungen.

Bei allen Behandlungsgruppen kombiniert und in allen vorherigen TKT024-Behandlungsgruppen zeigten sich bei den meisten Besuchen gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert statistisch signifikante Erhöhungen des absoluten FVC-Volumens. Die durchschnittlichen Veränderungen lagen im Bereich von 0,07 l bis 0,31 l bzw. prozentual von 6,3% bis 25,5% (Maximum im 30. Monat). An allen Zeitpunkten waren die durchschnittlichen und prozentualen Veränderungen gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert am größten in derjenigen Patientengruppe aus der TKT024-Studie, die eine wöchentliche Dosierung erhalten hatte.

Beim Abschlussbesuch hatten 21/31 Patienten aus der TKT024-Gruppe mit wöchentlicher Gabe, 24/32 Patienten aus der TKT024-Gruppe mit zweiwöchentlicher Gabe und 18/31 Patienten aus der TKT024-Placebo-Gruppe abschließend normalisierte GAG-Spiegel im Harn, die unterhalb der Normobergrenze lagen. Veränderungen der GAG-Spiegel im Harn waren die frühesten Anzeigen einer klinischen Verbesserung unter Idursulfase-Behandlung, wobei in allen Behandlungsgruppen die größten Rückgänge der GAG-Spiegel im Harn innerhalb der ersten vier Behandlungsmonate zu verzeichnen waren. Die Veränderungen im Zeitraum vom 4. Monat bis 36. Monat waren gering. Je höher die GAG-Spiegel im Harn zu Behandlungsbeginn waren, desto stärker war der Rückgang der GAG-Spiegel im Harn unter der Idursulfase-Behandlung.
Die am Ende der Studie TKT024 (53. Woche) beobachteten Verringerungen der Leber- und Milzvolumina blieben während der Erweiterungsstudie (TKT24EXT) bei allen Patienten unabhängig von der zuvor erhaltenen Behandlung bestehen. Bis zum 24. Monat normalisierte sich das Lebervolumen bei 73% (52 von 71) der Patienten mit Hepatomegalie bei Behandlungsbeginn. Darüber hinaus verringerte sich bei allen zuvor behandelten Patienten das durchschnittliche Lebervolumen bis zum Monat 8 nahezu bis zum Maximum, wobei im 36. Monat eine leichte Zunahme beobachtet wurde. Die Verringerung des durchschnittlichen Lebervolumens zeigte sich unabhängig vom Alter, vom Schweregrad der Erkrankung, vom IgG-Antikörperstatus oder vom Status der neutralisierenden Antikörper. In der TKT024-Gruppe mit wöchentlicher Gabe normalisierte sich das Milzvolumen bis zum 12. und 24. Monat bei 9,7% der Patienten mit Splenomegalie.

In allen TKT024-Behandlungsgruppen blieb der durchschnittliche LVM-Index über 36 Monate Idursulfase-Behandlung stabil.

In einer Post-hoc-Analyse zur Immunogenität in den Studien TKT024 und TKT024EXT (siehe Abschnitt 4.8) zeigte sich, dass bei den Patienten entweder eine Missense-Mutation oder eine Frameshift-/Nonsense-Mutation vorlag. Nach einer 105-wöchigen Idursulfase-Exposition hatten weder der Antikörperstatus noch der Genotyp Auswirkungen auf die Verringerung der Leber- und Milzvolumina, auf die Entfernung, die während des sechsminütigen Gehtests zurückgelegt wurde oder auf die Messergebnisse zur forcierten Vitalkapazität. Der Rückgang der Glykosaminglykan-Ausscheidung im Harn war bei den positiv auf Antikörper getesteten Patienten geringer als bei den Patienten mit negativen Antikörper-Test-Ergebnissen. Längerfristige Auswirkungen der Antikörperentwicklung auf die klinischen Ergebnisse sind nicht bekannt.

Studie HGT-ELA-038

Dies war eine offene, multizentrische, einarmige Studie, in der männliche Patienten mit Hunter-Syndrom im Alter von 16 Monaten bis 7,5 Jahren Idursulfase-Infusionen erhielten.

Die Behandlung mit Idursulfase führte zu einem bis zu 60%igen Rückgang der Glykosaminglykan-Ausscheidung im Harn und zu einer Reduktion der Leber- und Milzvolumina: Die Ergebnisse waren mit denen aus der Studie TKT024 vergleichbar. Ab Woche 18 waren die Rückgänge evident und wurden bis Woche 53 aufrechterhalten. Gemessen an der Glykosaminglykan-Ausscheidung im Harn sowie an den Leber- und Milzvolumina, sprachen Patienten mit hohen Antikörpertitern weniger stark auf die Idursulfase-Behandlung an.

Genotyp-Analyse der Patienten in der Studie HGT-ELA-038

Anhand der klassifizierten Mutationen ergaben sich die folgenden Patientengruppen: Missense (13), „vollständige Deletion"/„große Umgruppierung" (8) und Frameshift-/ Splice-Site-Mutation (5). Ein Patient wurde nicht klassifiziert/konnte nicht klassifiziert werden.

Der Genotyp „vollständige Deletion"/„große Umgruppierung" war am häufigsten mit der Entwicklung hoher Antikörpertiter und neutralisierender Antikörper auf Idursulfase assoziiert und zeigte mit hoher Wahrscheinlichkeit eine verhaltene Reaktion auf das Arzneimittel. Es war jedoch nicht möglich, anhand der Antikörperreaktion oder des Genotyps die individuellen klinischen Ergebnisse genau zu prognostizieren.

Es existieren keine klinischen Daten, die einen Nutzen hinsichtlich der neurologischen Manifestationen der Erkrankung aufzeigen könnten.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen" zugelassen.
Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Idursulfase wird durch selektive rezeptorvermittelte Mechanismen aufgenommen, wobei eine Bindung an die Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren erfolgt. Nach der Internalisierung durch die Zellen ist das Enzym innerhalb der zellulären Lysosomen lokalisiert und begrenzt dadurch die Verteilung des Proteins. Der Abbau von Idursulfase erfolgt über allgemein gut bekannte Mechanismen der Proteinhydrolyse und erzeugt dabei kleine Peptide und Aminosäuren. Daher ist nicht zu erwarten, dass Nieren- oder Leberfunktionsstörungen die Pharmakokinetik von Idursulfase beeinträchtigen.
Die bei der ersten Infusion in der Woche 1 der Studien TKT024 (Arm mit 0,5 mg/kg wöchentlich) und HGT-ELA-038 gemessenen pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 in Abhängigkeit vom Alter bzw. Körpergewicht dargestellt.

Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter in Woche 1 in Abhängigkeit vom Alter in den Studien TKT024 und HGT-ELA-038

	Studie			
	HGT-ELA-038	TKT024		
Alter (Jahre)	1,4 bis 7,5 (n = 27)	5 bis 11 (n = 11)	12 bis 18 (n = 8)	> 18 (n = 9)
C_{max} (µg/ml) Mittelwert ± SD	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
$AUC_{0-\infty}$ (Min*µg/ml) Mittelwert ± SD	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
CL (ml/Min/kg) Mittelwert ± SD	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V_{ss} (ml/kg) Mittelwert ± SD	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Die Patienten in den Studien TKT024 und HGT-ELA-038 wurden außerdem nach fünf Gewichtskategorien stratifiziert, wie in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 4: Pharmakokinetische Parameter in Woche 1 in Abhängigkeit vom Körpergewicht in den Studien TKT024 und HGT-ELA-038

Gewicht (kg)	< 20 (n = 17)	≥ 20 und < 30 (n = 18)	≥ 30 und < 40 (n = 9)	≥ 40 und < 50 (n = 5)	≥ 50 (n = 6)
C_{max} (µg/ml) Mittelwert ± SD	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
$AUC_{0-\infty}$ (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) Mittelwert ± SD	2,5 ± 0,5	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,6	2,4 ± 1,0	2,4 ± 1,1
V_{ss} (ml/kg)	321 ± 105	397 ± 528	171 ± 52	160 ± 59	181 ± 34

In den Gruppen mit dem geringsten Gewicht wurde ein größeres Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht (V_{ss}) beobachtet.

Insgesamt zeigte sich weder bei der systemischen Exposition noch bei der Clearance von Idursulfase eine deutliche Tendenz in Bezug auf Alter oder Körpergewicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei Einzeldosis, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und zur männlichen Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Idursulfase in die Milch ausgeschieden wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 20 (E 432)
Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für einen Zeitraum von 8 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Nach Verdünnung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das verdünnte Produkt sofort verwendet werden. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Diese sollte nicht mehr als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C)
Nicht einfrieren
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Durchstechflasche (Glas vom Typ I) mit einem Stopfen (Fluorharz-beschichteter Butyl-Stopfen), einer aus einem Stück bestehenden Versiegelung und einem blauen Schnappdeckel. Jede Durchstechflasche enthält 3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Packungsgrößen zu 1, 4 und 10 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche Elaprase ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und enthält 6 mg Idursulfase in 3 ml Lösung. Elaprase ist zur intravenösen Infusion bestimmt und muss vor der Anwendung in isotonischer Natriumchloridlösung zur Infusion verdünnt werden. Es wird empfohlen, das gesamte Infusionsvolumen unter Verwendung eines 0,2 µm-Inline-Filters zu verabreichen. Elaprase darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln über die gleiche Infusionsleitung infundiert werden.

- Die zur Verdünnung benötigte Anzahl Durchstechflaschen sollte anhand des individuellen Gewichts des Patienten und der empfohlenen Dosis von 0,5 mg/kg bestimmt werden.
- Die Lösung in den Durchstechflaschen sollte nicht verwendet werden, wenn sie verfärbt ist oder Feststoffteilchen darin vorhanden sind. Die Lösung sollte nicht geschüttelt werden.
- Das berechnete Volumen von Elaprase sollte aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen entnommen werden.
- Das benötigte Gesamtvolumen von Elaprase sollte in 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung zur Infusion verdünnt werden. Es muss darauf geachtet werden, die Sterilität der zubereiteten Lösungen sicherzustellen, da Elaprase keine Konservierungsmittel oder bakteriostatische Mittel enthält. Die aseptische Technik ist einzuhalten. Nach der Verdünnung die Lösung vorsichtig mischen, aber nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland
medinfoEMEA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/06/365/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Januar 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. September 2016

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2026
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Telefon: +49 (0)800 8253325
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com