

**เอกสารกำกับยาภาษาไทย**  
**อีลาเพรส**  
**(ไอเดอซัลเฟส)**  
**น้ำยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ**

**1. ข้อบ่งใช้และการใช้**

อีลาเพรสมีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยที่เป็น Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II) มีข้อมูลแสดงว่าอีลาเพรส เพิ่มความสามารถในการเดินของผู้ป่วยอายุ 5 ปีขึ้นไป

ในผู้ป่วยอายุ 16 เดือน ถึง 5 ปี ยังไม่มีข้อมูลแสดงถึงพัฒนาการที่ดีขึ้นของอาการที่เกี่ยวข้องกับโรค หรือ ผลลัพธ์ทางคลินิก ในระยะยาว อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยยาอีลาเพรสสามารถช่วยลดขนาดของม้ามได้คล้ายคลึงกับการรักษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่และในเด็กอายุ 5 ปี ขึ้นไป ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาอีลาเพรสในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 16 เดือน

**2. ขนาดยาและการให้ยา**

**2.1 ขนาดยาที่แนะนำ**

ขนาดยาของอีลาเพรสที่แนะนำคือ 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ของน้ำหนักตัวให้โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำทุก ๆ สัปดาห์

เมื่อมีการตัดสินใจในการใช้สารละลายและบรรจุภัณฑ์ ควรทำการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ที่ให้ทางหลอดเลือดด้วยการดูว่ามีเศษผงและมีการเปลี่ยนสีหรือไม่ก่อนการบริหารยา

**2.2 คำแนะนำในการเตรียมยาและวิธีให้ยา : ใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ**

การเตรียมและให้อีลาเพรสแก่ผู้ป่วย ควรทำโดยบุคลากรทางการแพทย์

1. กำหนดปริมาตรทั้งหมดของอีลาเพรสที่จะให้แก่ผู้ป่วยและจำนวนขวดยาฉีดที่ต้องการตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยและขนาดยาที่แนะนำ คือ 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

$$\text{น้ำหนักผู้ป่วย (กิโลกรัม)} \times 0.5 \text{ มิลลิกรัม/กิโลกรัม ของอีลาเพรส} = \text{จำนวนมิลลิลิตร ทั้งหมดของอีลาเพรส}$$

$$\text{จำนวน มิลลิลิตร ทั้งหมดของอีลาเพรส} \div 3 \text{ มิลลิลิตร/ขวด} = \text{จำนวนขวด}$$

บัตพิเศษของจำนวนขวดยาฉีดที่ต้องใช้ตามที่คำนวณได้ให้เป็นจำนวนเต็ม นำขวดยาตามจำนวนที่ต้องการใช้ออกจากตู้เย็น เพื่อให้ขวดยาเหล่านั้นมีอุณหภูมิที่อุณหภูมิห้อง

2. ก่อนที่จะทำการดูสารละลายอีลาเพรสออกจากขวดยา ทำการตรวจสอบด้วยตาเปล่าโดยดูว่ามีเศษผงและมีการเปลี่ยนสีหรือไม่ ยาอีลาเพรสมีลักษณะเป็นน้ำยาใสถึงขุ่นเล็กน้อย ไม่มีสี ห้ามใช้ยาถ้ามีน้ำยาในขวดเปลี่ยนสีหรือมีเศษผง ไม่ควรเขย่าขวดอีลาเพรส
3. ดูดน้ำยาอีลาเพรสตามปริมาตรที่คำนวณได้จากจำนวนขวดยาฉีดที่เหมาะสม
4. เจือจางปริมาตรทั้งหมดของอีลาเพรสใน 0.9% ยาฉีดโซเดียมคลอไรด์ สำหรับฉีด USP ปริมาณ 100 มิลลิลิตร ทันทีที่เจือจางในน้ำเกลือสำหรับฉีด ควรผสมน้ำยาเจือจางในถุงสำหรับหยดยาเบาๆ แต่ห้ามเขย่า น้ำยาเจือจางอาจเก็บในตู้เย็นได้ถึง 24 ชั่วโมงหลังเจือจางแล้ว

5. อีลาเพรส บรรจุในขวดยาฉีดสำหรับใช้ครั้งเดียว อีลาเพรสที่เหลือค้างอยู่ในขวดยาฉีดหลังจากดูดมาใช้ตามปริมาณที่คำนวณตามขนาดยาของผู้ป่วยควรกำจัดทิ้งตามข้อกำหนดของท้องถิ่น

### 2.3 คำแนะนำในการบริหารยา

อีลาเพรส เป็นยาน้ำเข้มข้นสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำและต้องทำให้เจือจางด้วย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ สำหรับฉีด USP ปริมาณ 100 มิลลิลิตร ยาฉีดอีลาเพรสแต่ละขวดประกอบด้วยน้ำยา Idursulfase protein 6 มิลลิกรัม (ความเข้มข้น 2.0 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) และสำหรับใช้เพียงครั้งเดียว แนะนำให้ใช้อุปกรณ์สำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำที่มีตัวกรองขนาด 0.2 ไมโครเมตร ( $\mu\text{m}$ ) หยดปริมาณทั้งหมดของน้ำยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำโดยใช้เวลามากกว่า 1-3 ชั่วโมง ผู้ป่วยอาจต้องการเวลาในการหยดยานานขึ้นเนื่องจากเกิดปฏิกิริยาจากการหยดยา อย่างไรก็ตามเวลาในการหยดยาไม่ควรเกิน 8 ชั่วโมง (ดูการเก็บรักษา) อัตราเริ่มต้นในการหยดยาควรเป็น 8 มิลลิลิตร/ชั่วโมง สำหรับ 15 นาทีแรก ถ้าสามารถทนต่อการหยดยาได้ดี อาจเพิ่มอัตราเร็วขึ้นอีก 8 มิลลิลิตร/ชั่วโมง ในทุก 15 นาที เพื่อให้สามารถหยดปริมาณทั้งหมดของยาภายในระยะเวลาที่กำหนด อย่างไรก็ตามไม่ควรหยดยาด้วยอัตราเร็วเกิน 100 มิลลิลิตร/ชั่วโมง ไม่ว่าในเวลาใด อาจหยดยาช้าลงและ/หรือหยุดชั่วคราวหรือไม่ให้ยาต่อไปได้ขึ้นอยู่กับภาวะทางคลินิก ถ้าเกิดปฏิกิริยาจากการหยดยา (ดูคำเตือน) ไม่ควรหยุดอีลาเพรส ร่วมกับผลิตภัณฑ์อื่นโดยใช้ท่อหยดยาเดียวกัน

### 2.4 การเก็บรักษา

เก็บขวดยาฉีดอีลาเพรส ในตู้เย็นที่ 2°-8°C (36°F-46°F) และป้องกันการถูกแสงแดด ห้ามแช่แข็ง หรือเยือกแข็ง ห้ามใช้อีลาเพรสหลังวันหมดอายุที่ระบุบนขวด

ผลิตภัณฑ์นี้ไม่ใส่สารกันเสีย น้ำยาที่เจือจางแล้วควรใช้ทันที ถ้าไม่สามารถใช้ทันทีให้เก็บน้ำยาเจือจางในตู้เย็นที่ 2°-8°C (36°F-46°F) ได้นานถึง 24 ชั่วโมง ไม่ควรเก็บน้ำยาอีลาเพรสที่เจือจางแล้วที่อุณหภูมิห้องยกเว้นในระหว่างที่ทำการหยดยา

## 3. ข้อห้ามใช้

ไม่มี

## 4. คำเตือนและข้อควรระวัง

### 4.1 ปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันไวเกินรวมถึงปฏิกิริยา anaphylaxis

ปฏิกิริยาภูมิไวเกินที่ร้ายแรงรวมทั้งปฏิกิริยา anaphylaxis มักเกิดขึ้นระหว่างการหยดยาจนถึงหลังจากให้ยาไปแล้ว 24 ชั่วโมง ปฏิกิริยาเหล่านี้บางปฏิกิริยาเป็นอันตรายถึงชีวิตซึ่งได้แก่ หายใจลำบาก ขาดออกซิเจน ความดันโลหิตต่ำ ลมพิษและหลอดเลือดที่คอบวมหรือลิ้นบวม โดยไม่เกี่ยวข้องกับระยะเวลาของการรักษา

หากปฏิกิริยา anaphylactic หรือปฏิกิริยาอื่น ๆ เกิดขึ้น ให้หยุดการให้ยาอีลาเพรสทันทีและให้การรักษาทันทีและการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสม ในการศึกษาทางคลินิกนั้น หากมีปฏิกิริยาจากการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างรุนแรงเกิดขึ้นได้มีการบริหารจัดการ โดยกำหนดให้การหยดยาครั้งต่อไปให้มีการให้ยา antihistamine และ/หรือ corticosteroid ก่อนหรือระหว่างการหยดยา มีการหยดยาอีลาเพรสเข้าหลอดเลือดดำด้วยอัตราที่ช้าลงและ/หรือมีการหยุดการหยดยาอีลาเพรสแต่เนิ่นๆเมื่อมีอาการรุนแรงเกิดขึ้น [ดูอาการข้างเคียง]

ในการทดลองทางคลินิกด้วยอีลาเพรสมีผู้ป่วย 16 รายจาก 108 ราย (15%) เคยเกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันไวเกิน ในระหว่างการหยดยา 26 ครั้ง จากการหยดยาทั้งหมด 8,274 ครั้ง (0.3%) ซึ่งมีทั้งผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับระบบร่างกายอย่างน้อย 2 จาก 3 ระบบร่างกาย คือ ผิวหนัง ระบบหายใจ หรือระบบหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วย 16 รายที่เกิดปฏิกิริยาจากการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำนี้มี 11 ราย เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้อย่างมีนัยสำคัญระหว่างการหยดยา 19 ครั้ง จากทั้งหมด 8,274 ครั้ง (0.2%) ซึ่งได้แก่ อาการหลอดลมหดเกร็ง, ตัวเขียวหาย, ใจลำบาก, คั่งบวมหน้า (ใบหน้าและแขน ขา) ผิวหนังแดง, ผื่น, หายใจลำบาก, ลมพิษ, อาเจียนและหายใจดังเสียงฮืด

ในรายงานการช้ยาภายหลังการวางจำหน่ายในท้องตลาด พบว่าประสบการณ์การเกิดปฏิกิริยา anaphylactic ในผู้ป่วยที่รับยาอีลาเพรสมีได้ยาวนานถึงหลายปีภายหลังการเริ่มต้นการรักษา ผู้ป่วยบางรายเกิดปฏิกิริยา anaphylactic ซ้ำๆหลังจากเวลาผ่านไปสองถึงสี่เดือน การจัดการทางการแพทย์ได้แก่การรักษาด้วยกลุ่มยาแก้แพ้, การสูดดมยากกลุ่ม beta adrenergic agonists, corticosteroids, ออกซิเจนและ vasopressors อาจจำเป็นต้องหยุดการรักษาด้วยยาอีลาเพรสในผู้ป่วยบางราย ในขณะที่ผู้ป่วยรายอื่นยังคงรักษาต่อโดยการให้ premedication และปรับลดอัตราการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำให้ช้าลง

เนื่องจากมีความเป็นไปได้ของการเกิดปฏิกิริยาอย่างรุนแรงจากการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ ควรเตรียมอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่เหมาะสมและยาที่ใช้แก้ไขอาการที่อาจเกิดขึ้นไว้พร้อมใช้เสมอเมื่อมีการให้ยาอีลาเพรส ให้สังเกตผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในช่วงระยะเวลาที่เหมาะสมหลังจากให้ยาอีลาเพรส ทั้งนี้โดยพิจารณาจากเวลาที่จะเริ่มมีอาการของการเกิดปฏิกิริยา anaphylactic ตามที่ปรากฏในรายงานที่แสดงเห็นในการศึกษาวิจัยทางคลินิกก่อนและหลังที่ยาถูกวางจำหน่ายในท้องตลาด ควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับสัญญาณและอาการแสดงของปฏิกิริยา anaphylactic และแนะนำให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาพยาบาลทันทีเมื่อมีสัญญาณและอาการแสดงเกิดขึ้น

#### 4.2 ความเสี่ยงจากปฏิกิริยาภูมิไวเกิน, อาการข้างเคียงที่รุนแรงและantibody development ในผู้ป่วย Hunter syndrome ที่มีกรกลายพันธุ์ทางพันธุกรรมอย่างรุนแรง

ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย Hunter syndrome ที่มีอายุ 7 ปีและต่ำกว่า พบว่าผู้ป่วยที่มียีนที่ถูกตัดออกอย่างสมบูรณ์, การจัดเรียงตัวใหม่ของยีนที่มีขนาดใหญ่, การกลายพันธุ์แบบ nonsense mutation , แบบ frameshift mutation หรือแบบ splice site mutation จะมีอุบัติการณ์ของปฏิกิริยาภูมิไวเกิน อาการข้างเคียงที่ร้ายแรงและการพัฒนาของ idursulfase antibody ที่สูงกว่าผู้ป่วย Hunter syndrome ที่มีกรกลายพันธุ์แบบ missense mutation โดยประสบการณ์การมีปฏิกิริยาภูมิไวเกิน พบได้ในผู้ป่วย 11 จากจำนวน 15 ราย (73%) ของผู้ป่วยที่มียีนที่ถูกตัดออกอย่างสมบูรณ์, การจัดเรียงตัวใหม่ของยีนที่มีขนาดใหญ่, การกลายพันธุ์แบบ nonsense mutation , การกลายพันธุ์แบบ frameshift mutation หรือการกลายพันธุ์แบบ splice site mutation และพบในผู้ป่วย 5 รายจากจำนวน 12 ราย (42%) ของผู้ป่วยที่มีกรกลายพันธุ์แบบ missense mutation โดยผู้ป่วย 9 ใน 15 ราย (60%) ที่มียีนที่ถูกตัดออกอย่างสมบูรณ์, การจัดเรียงตัวใหม่ของยีนที่มีขนาดใหญ่, การกลายพันธุ์แบบ nonsense mutation , แบบ frameshift mutation หรือการกลายพันธุ์แบบ splice site mutation และผู้ป่วย 2 รายจากจำนวน 12 ราย (17%) ที่มีกรกลายพันธุ์แบบ missense mutation เกิดอาการข้างเคียงรุนแรง ในผู้ป่วยทั้งหมด 15 รายของผู้ป่วยที่มียีนที่ถูกตัดออกอย่างสมบูรณ์, การจัดเรียงตัวใหม่ของยีนที่มีขนาดใหญ่, การกลายพันธุ์แบบ nonsense mutation , แบบ frameshift mutation หรือการกลายพันธุ์

แบบ splice site mutation เกิดการพัฒนาของ anti idursulfase (อีลาเพรส) antibody เมื่อเทียบกับที่เกิดจำนวนเพียง 3 รายในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์แบบ missense mutation (ตารางที่3) ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์เหล่านี้ 13 ราย เกิดการพัฒนาของ neutralizing antibody ที่เข้าไปรบกวนการดูดซึมยาอีลาเพรสเข้าสู่เซลล์ หรือความสามารถในการทำงานของเอ็นไซม์อีลาเพรส เมื่อเทียบกับที่เกิดในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์แบบ missense mutation ซึ่งเกิดขึ้นเพียง 1 ราย [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง, อาการข้างเคียง]

#### 4.3 ความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนในทางเดินหายใจอย่างเฉียบพลัน

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของระบบทางเดินหายใจผิดปกติแต่ร่างกายมีการปรับชดเชยหรือเป็นโรคทางเดินหายใจอย่างเฉียบพลันอาจมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดปฏิกิริยา ภูมิไวเกินอย่างรุนแรงถึงชีวิต

ให้พิจารณาสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วยอย่างรอบคอบก่อนที่จะมีการบริหารยาอีลาเพรสและรวมถึงการพิจารณาให้มา การชะลอการหยุดยาอีลาเพรส เคยมีผู้ป่วยที่ถูกเจาะคอรายหนึ่งที่มีภาวะโรคทางเดินหายใจที่รุนแรงและภาวะไข้เฉียบพลันร่วมด้วยเกิดอาการหายใจลำบาก, ขาดออกซิเจน, อาการตัวเขียว และอาการชักร่วมกับการสูญเสียความรู้สึกตัวในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรส

#### 4.4 ความเสี่ยงของการไหลเวียนเลือดล้มเหลวอย่างเฉียบพลัน

ควรใช้ความระมัดระวังในการบริหารยาอีลาเพรส ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงไวต่อภาวะน้ำเกินหรือในผู้ป่วยที่มีโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันหรือในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องในการทำงานของระบบหัวใจ และ / หรือทางเดินหายใจ ซึ่งเป็นสภาวะที่มีข้อบ่งชี้ให้มีการจำกัดของเหลว ผู้ป่วยเหล่านี้ อาจมีความเสี่ยงต่ออาการกำเริบอย่างรุนแรงต่อระบบหัวใจหรือระบบทางเดินหายใจในระหว่างการให้ยาทางหลอดเลือด ควรมีการเตรียมพร้อมและมีมาตรการติดตามที่จะให้การดูแลทางการแพทย์ที่เหมาะสมและรวดเร็วในระหว่างการให้ยาอีลาเพรสทางหลอดเลือดดำ และผู้ป่วยบางรายอาจต้องใช้เวลาในการสังเกตซึ่งขึ้นอยู่กับความจำเป็นของผู้ป่วยแต่ละราย [ดูอาการข้างเคียง]

### 5. ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์

รายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ดังแสดงในตารางที่ 1 เป็นรายงานที่จำแนกตามกลุ่มของระบบอวัยวะและความถี่ที่พบ (พบบ่อยมาก ( $\geq 1/10$ ); พบบ่อย ( $\geq 1/100$  และ  $< 1/10$ )) โดยในแต่ละกลุ่มความถี่มีการจัดเรียงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ตามความร้ายแรงจากมากไปน้อย โดยปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานหลังยาจำหน่ายออกสู่ตลาดนอกเหนือจากที่พบในการศึกษาวิจัยจะพิมพ์เป็นตัวอักษรเอียง

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ปฏิกิริยาจากการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำ (infusion-related reactions) รวมถึงปฏิกิริยาแพ้ที่ผิวหนัง (ผื่น, คัน, ลมพิษ, และผื่นแดง), ไข้, ผื่นแดง, หายใจมีเสียงหวีด, หายใจลำบาก, ปวดศีรษะ, อาเจียน, ปวดท้อง, คลื่นไส้ และเจ็บหน้าอก คำจำกัดความของปฏิกิริยาจากการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำคือ ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในวันที่หยุดยาเข้าสู่หลอดเลือดดำ (กล่าวคือเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากการหยุดยาเข้าสู่หลอดเลือดดำ) ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้

ระหว่างหรือหลังจากการหยดยาเข้าสู่หลอดเลือดดำ โดยปฏิกริยานี้ถูกประเมินว่าเป็นปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่อาจเป็นไปได้หรือเป็นไปได้มากว่าเกี่ยวข้องกับยาที่ใช้ในการศึกษาวิจัย และไม่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทดสอบหรือประเมินผลของการศึกษาวิจัย

ตารางที่ 1 รายงานปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ของยา Elaprase

กลุ่มของระบบอวัยวะ	ความถี่ของอุบัติการณ์	ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	ไม่ทราบความถี่	ปฏิกริยาแพ้แบบอะนาไฟแลกติกอยด์/ อะนาไฟแลกซิส
ความผิดปกติของระบบประสาท	พบบ่อยมาก:	ปวดศีรษะ
ความผิดปกติเกี่ยวกับหัวใจ	พบบ่อย:	ภาวะตัวเขียว (Cyanosis) หัวใจเต้นผิดจังหวะ หัวใจเต้นเร็ว
ความผิดปกติของหลอดเลือด	พบบ่อยมาก: พบบ่อย:	ผิวหนังแดง ความดันโลหิตสูง ความดันโลหิตต่ำ
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และผนังช่องท้อง	พบบ่อยมาก: พบบ่อย: พบได้ไม่บ่อย:	หายใจมีเสียงหวีด หายใจลำบาก ภาวะขาดออกซิเจน หลอดลมหดเกร็ง หายใจเร็วกว่าปกติ
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	พบบ่อยมาก: พบบ่อย:	อาเจียน ปวดท้อง คลื่นไส้ ลิ้นบวม

		อาหารไม่ย่อย
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	พบบ่อยมาก:	ลมพิษ ผื่น คัน ผิวหนังแดง
ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่มีการบริหารยา	พบบ่อยมาก:  พบบ่อย:	มีไข้ เจ็บหน้าอก บวมบริเวณที่ฉีดยา หน้าบวม แขนขาบวม
การบาดเจ็บ, การเป็นพิษและภาวะแทรกซ้อน ในขณะให้ยา	พบบ่อยมาก:	ปฏิกิริยาจากการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำ

### 5.1 ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก

เนื่องจากการทดลองทางคลินิกดำเนินการภายใต้เงื่อนไขที่แตกต่างกันอย่างมาก อัตราการเกิดอาการข้างเคียงที่พบในการทดลองทางคลินิกของผลิตภัณฑ์อื่น ๆ และอาจไม่สะท้อนอัตราการเกิดที่พบในการปฏิบัติ

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์รุนแรงต่อไปนี้อธิบายไว้ด้านล่างและมีระบุในเอกสารกำกับยา :

- ปฏิกิริยาภูมิไวเกินรวมถึงปฏิกิริยา anaphylaxis [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง]

อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด (> 10%) จากการรักษาด้วยยาอีลาเพรส ในการศึกษาทางคลินิก ได้แก่ ปฏิกิริยาภูมิไวเกินและรวมถึงผื่น, ลมพิษ, อาการคัน, หน้าแดง, ไข้และปวดศีรษะ ส่วนใหญ่เมื่อเกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันไวเกินต้องให้การช่วยเหลือและทำการแก้ไขให้ดีขึ้นด้วยการชะลอการหยุดยาเข้าทางเส้นเลือด, หยุดยาชั่วคราว, อาจให้หรือไม่ให้การรักษาเพิ่มเติมด้วยการให้ยากลุ่ม antihistamine , corticosteroid ทั้งก่อนหรือระหว่างการหยุดยาเข้าทางเส้นเลือด

จากการศึกษาทางคลินิก ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์รุนแรงที่พบบ่อยที่สุดซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาอีลาเพรส คือ ภาวะขาดออกซิเจน ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์รุนแรงอื่นที่สำคัญซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่รักษาด้วยอีลาเพรสแต่ไม่เกิดในผู้ป่วยกลุ่มยาหลอก รวมถึงอาการดังต่อไปนี้ที่เกิดกับผู้ป่วย 1 รายต่อ 1 อาการ : หัวใจเต้นเสียจังหวะ มีลิ้มเลือดในเส้นเลือดปอด ตัวเขียว การหายใจล้มเหลว ติดเชื้อและปวดข้อ

การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 5 ปีและมากกว่า

ได้มีการศึกษาทางคลินิกแบบ double-blind, placebo-controlled เกี่ยวกับการใช้ยาอีลาเพรส เป็นระยะเวลา 53 สัปดาห์ ในผู้ป่วยชายที่เป็น Hunter syndrome จำนวน 96 ราย ที่มีอายุระหว่าง 5-31 ปี โดยในผู้ป่วย 96 รายนี้มี 83% เป็นกลุ่มคน non-Hispanic ที่มีผิวขาว ผู้ป่วยถูกแบ่งโดยการสุ่มออกเป็น 3กลุ่มการรักษา ในแต่ละกลุ่มจะมีผู้ป่วย 32 ราย ดังนี้: กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรส ขนาด 0.5 มก. / กก. สัปดาห์ละครั้ง, กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรส ขนาด 0.5 มก. / กก. สัปดาห์เว้นสัปดาห์หรือกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันไวเกินจำนวน 69% (22 of 32) ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรสแบบสัปดาห์ละครั้ง

จากข้อมูลตารางที่ 2 สรุปได้ว่าปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรส ขนาด 0.5 มก. / กก. สัปดาห์ละครั้ง ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 9% ของผู้ป่วย (พบในผู้ป่วย  $\geq 3$  ราย) และมีอุบัติการณ์การเกิดสูงกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ตารางที่ 2 แสดงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในการศึกษาทางคลินิกแบบ placebo-controlled ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 9% ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรส ขนาด 0.5 มก. / กก. สัปดาห์ละครั้งซึ่งมีอุบัติการณ์การเกิดสูงกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 5 ปีและมากกว่า)

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จำแนกตามระบบอวัยวะ	อีลาเพรส 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุกสัปดาห์ (n = 32) n (%)	กลุ่มยาหลอก (n = 32) n (%)
ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้		
ท้องเสีย	3 (9%)	1 (3%)
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูกบกร่อง		
ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อและกระดูก	4 (13%)	1 (3%)
ความผิดปกติของระบบประสาท		
ปวดศีรษะ	9 (28%)	8 (25%)
ความผิดปกติของทางเดินหายใจ, ทรวงอกและช่องอก		
ไอ	3 (9%)	1 (3%)
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้หนัง		
อาการคัน	8 (25%)	3 (9%)
ลมพิษ	5 (16%)	0 (0%)

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 9% ของผู้ป่วย ( $\geq 3$ ราย) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรส ขนาด 0.5 มก. / กก. แบบสัปดาห์เว้นสัปดาห์และมีอุบัติการณ์สูงกว่าในผู้ป่วยกลุ่มยาหลอก ได้แก่ : ผื่น (19%) หน้าแดง (16%) อ่อนแรง (13%)

หัวใจเต้นเร็ว (9%) และหนาวสั่น (9%)

### การศึกษาเพิ่มเติม

มีการทำการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมแบบ open-label ในผู้ป่วยที่เสร็จสิ้นจากการศึกษาทางคลินิกแบบ placebo-controlled โดยผู้ป่วยที่เคยเข้าร่วมในการศึกษาแบบ placebo-controlled 94 รายจาก 96 รายมีคุณสมบัติเหมาะสมที่จะเข้าร่วมการรักษาต่อเนื่องในการศึกษาเพิ่มเติมแบบ open-label โดยในการศึกษาเพิ่มเติมนี้ ผู้ป่วยทั้งหมด 94 ราย ได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรส 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 24 เดือน ไม่มีรายงานถึงการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงใหม่ๆ พบว่าผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่ง (53%) มีประสบการณ์ในการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินในระหว่างการศึกษาเพิ่มเติมในช่วง 24 เดือน นอกจากนี้ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ระบุไว้ในตารางที่ 1 พบปฏิกิริยาภูมิแพ้ที่พบบ่อยเกิดขึ้นไม่น้อยกว่า 5% ของผู้ป่วย ( $\geq 5$  ราย) ในการศึกษาเพิ่มเติมได้แก่: ผื่น (23%) ไข้ (9%), หน้าแดง (7%), ผื่นแดง (7%), คลื่นไส้ (5%), เวียนศีรษะ (5%) อาเจียน (5%) และความดันเลือดต่ำ (5%)

### การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 7 ปีและต่ำกว่า

การศึกษาความปลอดภัยของยาอีลาเพรสแบบ open-label, single-arm โดยให้ยาขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 53 สัปดาห์ การศึกษานี้ได้ดำเนินการในผู้ป่วยเด็กโรค Hunter Syndrome ที่มีอายุระหว่าง 16 เดือนถึง 4 ปี ( $n = 20$ ) และผู้ป่วยเด็กโรค Hunter Syndrome ที่มีอายุระหว่าง 5 ถึง 7.5 ปี ( $n = 8$ ) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมีประสบการณ์การเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่คล้ายกับที่พบในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 5 ปีและอายุมากกว่า โดยปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดหลังได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรสได้แก่ ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (57%) ซึ่งพบว่าปฏิกิริยาภูมิไวเกินที่มีรายงานของอุบัติการณ์การเกิดสูงในผู้ป่วยอายุน้อยกลุ่มนี้ได้แก่ ไข้ (36%), ผื่น (32%) และอาเจียน (14%) ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่พบบ่อยที่สุดซึ่งเกิดขึ้นอย่างน้อย 10% ของผู้ป่วย ( $\geq 3$  ราย) ได้แก่ โรคปอด/หลอดลมอักเสบ (bronchopneumonia/pneumonia) (18%), การติดเชื้อในหู (11%) และไข้ (11%)

ผลการวิเคราะห์ทางพันธุกรรมในผู้ป่วย 27 ราย พบว่า ผู้ป่วย 15 รายมียีนที่ถูกตัดออกอย่างสมบูรณ์ การจัดเรียงตัวใหม่ของยีนที่มีขนาดใหญ่, การกลายพันธุ์แบบ nonsense mutation, การกลายพันธุ์แบบ frameshift mutation หรือการกลายพันธุ์แบบ splice site mutation และ ผู้ป่วย 12 รายที่มีการเกิดการกลายพันธุ์แบบ missense mutation

ผลด้านความปลอดภัยแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มียีนที่ถูกตัดออกอย่างสมบูรณ์ การจัดเรียงตัวใหม่ของยีนที่มีขนาดใหญ่, การกลายพันธุ์แบบ nonsense mutation, การกลายพันธุ์แบบ frameshift mutation หรือการกลายพันธุ์แบบ splice site mutation มีแนวโน้มที่จะมีประสบการณ์การเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินและมีอาการข้างเคียงที่ร้ายแรงหลังจากได้รับการรักษาด้วยอีลาเพรส เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีกลายพันธุ์แบบ missense mutation ดังสรุปผลการวิจัยเหล่านี้ในตารางที่ 3

**ตารางที่ 3 ผลกระทบของ Antibody Status และการกลายพันธุ์ทางพันธุกรรมในการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงและปฏิกิริยาภูมิไวเกินในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 7 ปีและต่ำกว่า ที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรส**



			Anti-idursulfase antibodies (Ab)		Anti-idursulfase neutralizing antibodies (Nab)		
			รวม	Positive	Negative	Positive	Negative
รายงาน Antibody Status (ผู้ป่วย)			28	19	9	15	13
ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (ผู้ป่วย)			13	11	2	9	4
ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (ผู้ป่วย)			16	12	4	10	6
ผู้ป่วยและข้อมูลทางพันธุกรรม			27				
กา ร ก ล ล	การกลายพันธุ์แบบ	Antibody status	12	3	9	1	11
	Missense Mutation (n=12)	ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง	2	0	2	0	2
		ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน	5	1	4	0	5
าย พ น น ธุ์	ผู้ป่วยที่มียีนที่ถูกตัดออกอย่างสมบูรณ์, การจัดเรียงตัวใหม่ของยีนที่มีขนาดใหญ่, การกลายพันธุ์แบบ nonsense mutation , การกลายพันธุ์แบบ frameshift mutation หรือการกลายพันธุ์แบบ splice site mutation (n=15)	Antibody Status	15	15	0	13	2
		ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง	9	9	0	7	2
		ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน	11	11	0	10	1

\*ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง ได้แก่ โรคปอด/หลอดลมอักเสบ (bronchopneumonia/pneumonia), การติดเชื้อในหู และไข้ (ดูอาการข้างเคียง)

## 5.2 การสร้างภูมิต่อต้าน (Immunogenicity)

การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 5 ปีและมากกว่า

เช่นเดียวกับการใช้ยาประเภทโปรตีนเพื่อการบำบัดรักษาทุกชนิดที่มีโอกาสที่จะเกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ในการการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 5 ปีและมากกว่า พบว่ามีผู้ป่วยที่มีข้อมูลว่าด้วยการกระตุ้นทางภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย 63 รายจากผู้ป่วย 64 รายที่ได้รับการรักษาด้วย ยาอีลาเพรสขนาด 0.5 มก. / กก. สัปดาห์ละครั้งหรือได้ยาหลอกนาน 53 สัปดาห์และที่ตามด้วยการให้ ยาอีลาเพรสต่อด้วยขนาด 0.5 มก. / กก. สัปดาห์ละครั้งในการศึกษาเพิ่มเติม ซึ่งพบว่าผู้ป่วย 32 ราย(51%) จากผู้ป่วย 63 ราย มีผลทดสอบเป็นบวกอย่างน้อยหนึ่งครั้ง ในการทดสอบหา anti-idursulfase IgG antibodies (Ab) (ดังตารางที่ 2) และผู้ป่วย 23 ราย (72%) จากจำนวนผู้ป่วย 32 รายที่มีผลทดสอบ Ab เป็นบวกนั้น เกิดผลทดสอบเป็นบวกต่อ anti-idursulfase IgG antibodies (Ab) สามครั้งหรือมากกว่าในเวลาที่แตกต่างกัน (เกิด persistent Ab) ซึ่งอุบัติการณ์ของการเกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันไวเกินในผู้ป่วยที่มีผลทดสอบเป็นบวกต่อ anti-idursulfase IgG antibodies (Ab) มีมากกว่าผู้ป่วยที่มีผลทดสอบเป็นลบ มีผู้ป่วย 13 ราย(41%) จากผู้ป่วย 32 รายที่มีผลบวกในการทดสอบ antibody เกิดผลทดสอบเป็นบวกต่อแอนติบอดีชนิดขัดขวาง (neutralizing antibody, Nab) ต่อการดูดซึมไอเดอซัลเฟสเข้าสู่เซลล์ หรือขัดขวางการทำงานของเอนไซม์อีลาเพรส อย่างน้อยหนึ่งครั้ง และพบผู้ป่วย 8 ราย(25%) จากที่มีผลทดสอบเป็นบวกต่อ anti-idursulfase IgG antibodies (Ab) เกิด persistent NAb ยังไม่มีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนของการเกิด Ab หรือ NAb ต่อการตอบสนองของการรักษา

#### การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 7 ปีและต่ำกว่า

จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 7 ปีและต่ำกว่า พบผู้ป่วย 19 ราย(68%) จากผู้ป่วย 28 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรสขนาด 0.5 มก. / กก. สัปดาห์ละครั้ง มีผลเป็นบวกต่อการทดสอบ antibody (Ab) ผู้ป่วย 16 ราย(84%) จากผู้ป่วย 19 รายที่มีผลทดสอบเป็นบวกนั้น เกิดผลทดสอบเป็นบวก สามครั้งหรือมากกว่าเมื่อทำการทดสอบเวลาที่ต่างกัน (เกิด persistent Ab) นอกจากนี้พบผู้ป่วย 15 ราย(79%) จากผู้ป่วย 19 รายที่มีผลทดสอบ antibody เป็นบวก เกิดผลทดสอบเป็นบวกต่อแอนติบอดีชนิดขัดขวาง (NAb) และพบผู้ป่วย 14 ราย(93%) จากผู้ป่วย 15 รายที่มีผลทดสอบเป็นบวกต่อแอนติบอดีที่ชนิดขัดขวาง เกิด persistent NAb

ผู้ป่วยทั้ง 15 รายที่มียีนที่ถูกตัดออกอย่างสมบูรณ์ การจัดเรียงตัวใหม่ของยีนที่มีขนาดใหญ่, การกลายพันธุ์แบบ nonsense mutation , การกลายพันธุ์แบบ frameshift mutation หรือการกลายพันธุ์แบบ splice site mutation มีผลทดสอบเป็นบวกต่อ antibody (ดังตารางที่ 3) โดยในผู้ป่วย 15 รายนี้พบผู้ป่วย 13 ราย(87%) เกิดผลทดสอบเป็นบวกต่อแอนติบอดีชนิดขัดขวาง (NAb) ซึ่งการเกิดผลทดสอบที่เป็นบวกในผู้ป่วยเหล่านี้เกิดขึ้นไว (รายงานการเกิดผลทดสอบเป็นบวกต่อแอนติบอดีที่ชนิดขัดขวาง (NAb) เกิดในสัปดาห์ที่ 9 เป็นส่วนใหญ่แทนที่จะเกิดในสัปดาห์ที่ 27 ดังที่มีรายงานในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 5 ปีและมากกว่า) และมีความสัมพันธ์กับการทำลายฤทธิ์ของ ไอเดอซัลเฟสในหลอดทดลอง ซึ่งมีค่า titers ที่สูงกว่าและมากกว่าที่เกิดในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 5 ปี การเกิด Ab สัมพันธ์กับการลดการสัมผัสกับยาไอเดอซัลเฟสทั่วร่างกาย [ดูเอกสารวิชาการคลินิก]

ข้อมูลการสร้างภูมิต่อต้านนี้สะท้อนเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีผลทดสอบเป็นบวกของแอนติบอดีต่อไอเดอซัลเฟสนี้ขึ้นกับความไวและความเฉพาะเจาะจงของการวิเคราะห์ อุตุนิยมวิทยาที่ตรวจพบ antibody ในการตรวจหาหนึ่ง ๆ อาจได้รับอิทธิพลจากปัจจัยอื่นมาเกี่ยวข้องด้วย เช่น การเก็บรักษาตัวอย่าง, ระยะเวลาในการเก็บตัวอย่าง, การให้ยาอื่นร่วมด้วยและโรคที่เป็นอยู่ ด้วยเหตุผลเหล่านี้

การเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิด antibodies ต่อโอเคอซัลเฟสกับอุบัติการณ์การเกิด antibodies ต่อผลิตภัณฑ์อื่นอาจทำให้เข้าใจผิดได้

### 5.3 การใช้ยาภายหลังจากที่ยาวางจำหน่ายในท้องตลาด

พบปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้ในระหว่างการใช้ยาอีลาเพรสภายหลังจากที่ยาวางจำหน่ายในท้องตลาด เนื่องจากปฏิกิริยาเหล่านี้ได้รับการรายงานโดยความสมัครใจจากกลุ่มประชากรที่มีขนาดไม่แน่นอน ดังนั้นจึงเป็นไปได้ที่จะประเมินความถี่ได้น่าเชื่อถือทุกครั้งหรือระบุถึงความสัมพันธ์ว่ามีสาเหตุมาจากการสัมผัสยา

จากประสบการณ์ของการใช้ยาภายหลังจากที่ยาวางจำหน่ายในท้องตลาด พบว่าภาวะฉุกเฉินของอาการและสัญญาณแสดงของปฏิกิริยาภูมิแพ้ anaphylactoid/anaphylactic จะถูกสังเกตเห็นได้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังการรักษาและการฟื้นฟูสภาพปกติภายหลังจากเกิดปฏิกิริยาครั้งแรก นอกจากนี้ประสบการณ์การเกิด anaphylaxis แบบซ้ำๆ เกิดขึ้นได้ในช่วง 2-4 เดือนหรือหลายปีภายหลังการเริ่มการรักษาด้วยอีลาเพรส [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง]

ผู้ป่วยชายโรค Hunter syndrome อายุ 7 ปี หนึ่งรายได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรส ที่ขนาดยาสูงเป็นสองเท่าของขนาดยาที่แนะนำ (1 มก. /กก. สัปดาห์ละครั้ง) เป็นเวลาหนึ่งปีครึ่ง มีประสบการณ์การเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน 2 ครั้ง หลังจากรักษา 4 ปีครึ่ง จึงหยุดให้การรักษา [ดูการใช้ยาเกินขนาด]

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้แก่ การหมุนเวียนโลหิตหยุดทำงาน, การหายใจล้มเหลว, หายใจลำบาก, หัวใจล้มเหลวและโรคปอดอักเสบ

## 6. การใช้ยาในกลุ่มประชากรพิเศษ

### 6.1 การตั้งครรภ์ การเกิดทารกวิรูป : Category C

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของยาอีลาเพรสต่อการเกิดทารกวิรูป การศึกษาการพัฒนาการร่างกายตัวอ่อนในครรภ์หนู rat ในช่วงก่อนและหลังคลอด แสดงให้เห็นว่าไม่มีความชัดเจนของผลกระทบต่อการพัฒนาการร่างกายตัวอ่อนในช่วงก่อนและหลังคลอดเมื่อให้ยาอีลาเพรสทางหลอดเลือดดำสัปดาห์ละสองครั้ง ที่ขนาดยาสูงถึง 12.5 มก. / กก. (ประมาณ 4 เท่าของขนาดยาที่แนะนำในมนุษย์ที่ให้ในขนาด 0.5 มก. / กก. / สัปดาห์ โดยอิงจากพื้นที่ผิวร่างกาย) ไม่มีการศึกษาที่มีการควบคุมที่ดีอย่างเพียงพอในสตรีมีครรภ์ เพราะการศึกษาเกี่ยวกับผลของยาอีลาเพรสต่อการสืบพันธุ์ในสัตว์ไม่สามารถนำมาคาดการณ์ถึงผลที่จะเกิดในมนุษย์ได้ ควรให้อีลาเพรสในสตรีมีครรภ์เฉพาะเมื่อมีความจำเป็นอย่างชัดเจนเท่านั้น

### 6.2 สตรีที่อยู่ระหว่างเลี้ยงลูกด้วยนมตนเอง

ยาอีลาเพรสขับออกทางน้ำนมในหนูแรทที่ให้นมบุตรในความเข้มข้นที่สูง (4-5 เท่า) กว่าปริมาณในพลาสมา ยังไม่ทราบว่ายานี้ขับออกทางน้ำนมมนุษย์ได้หรือไม่ แต่เนื่องจากยาหลายๆ ชนิดถูกขับออกทางน้ำนม จึงควรระมัดระวังเมื่อให้อีลาเพรสในสตรีที่อยู่ระหว่างเลี้ยงลูกด้วยนมตนเอง

### 6.3 การให้ยาในเด็ก

มีการทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยโรค Hunter syndrome จำนวน 96 คน (อายุ 5 ถึง 31 ปี) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยเด็ก (ค่ากลางของอายุคือ 15 ปี) นอกจากนี้ยังมีการทดลองแบบ open-label, uncontrolled ในผู้ป่วยโรค Hunter syndrome จำนวน 28 คน (อายุ 16 เดือน ถึง 7.5 ปี) ในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 16 เดือน ถึง 5 ปี พบว่ามีการลดลงของขนาดม้าม คล้ายกับในผู้ป่วยผู้ใหญ่และในผู้ป่วยเด็กอายุ 5 ปี ขึ้นไป อย่างไรก็ตามไม่มีข้อมูลสนับสนุนการมีผลลัพธ์ที่ดีขึ้นของอาการที่เกี่ยวข้องกับโรคหรือผลลัพธ์ในระยะยาว (ดูการศึกษาทางคลินิก)

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาอีลาเพรสในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 16 เดือน

### 6.4 การให้ยาในผู้สูงอายุ

ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกของอีลาเพรสในผู้ป่วยอายุ 65 หรือมากกว่า และยังไม่ทราบว่าผู้สูงอายุมีการตอบสนองต่อยาแตกต่างจากผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือไม่

## 7. การได้รับยาเกินขนาด

ผู้ป่วยโรค Hunter syndrome 1 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรส ที่ขนาดยาสูงเป็น 2 เท่าของขนาดยาที่แนะนำ เป็นเวลา 1 ปีครึ่ง เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน 2 ครั้ง ภายในเวลา 3 เดือน หลังจากได้รับยาอีลาเพรสครั้งแรก 4 ปีครึ่ง

## 8. ลักษณะยา

อีลาเพรส เป็นสูตรตำรับของยาไอเดอซัลเฟสในรูปสารบริสุทธิ์ของ human iduronate-2 sulfatase ซึ่งเป็น lysosomal enzyme ไอเดอซัลเฟสผลิตโดย recombinant DNA technology ในเซลล์จากมนุษย์ (human cell line) ไอเดอซัลเฟสเป็นเอนไซม์ที่ hydrolyze 2-sulfate esters ของ terminal iduronate sulfate residue จาก glycosaminoglycans (GAG) dermatan sulfate และ heparin sulfate ใน lysosomes ของเซลล์หลายๆ ชนิด

ไอเดอซัลเฟสเป็น glycoprotein ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 525 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 76 กิโลดัลตัน เอนไซม์นี้มี asparagine-linked glycosylation sites อยู่ 8 ตำแหน่งซึ่งถูกแทนที่ด้วย oligo-saccharide ชนิดที่มีโครงสร้างซับซ้อน ฤทธิ์เอนไซม์ของไอเดอซัลเฟสขึ้นอยู่กับขั้นตอนหลังจาก translation ซึ่งเกิดการเปลี่ยนแปลงเฉพาะเจาะจงที่ cysteine ให้เป็น formylglycine ไอเดอซัลเฟสมี specific activity ในช่วง 46-74 หน่วยต่อมิลลิกรัมของโปรตีน (U/mg) (1 หน่วย หมายถึง จำนวนเอนไซม์ที่ต้องการใช้เพื่อ hydrolyze 1 ไมโครโมล ( $\mu\text{mole}$ ) ของ heparin disaccharide substrate ต่อชั่วโมง ภายใต้ภาวะการวัดวิเคราะห์หาปริมาณที่เฉพาะเจาะจง)

อีลาเพรส ใช้สำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ ลักษณะของยาเป็นน้ำยาใสหรือขุ่นเล็กน้อยไม่มีสี ปราศจากเชื้อและสารไพโรเจน ต้องทำให้เจือจางก่อนใช้ด้วย 0.9% โซเดียมคลอไรด์สำหรับฉีด USP ยาฉีดแต่ละขวดประกอบด้วยไอเดอซัลเฟสที่มีความเข้มข้น 2.0 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ปริมาณ 3.0 มิลลิลิตร ความเป็นกรด-ต่างประมาณ 6 จึงมีไอเดอซัลเฟสทั้งหมด 6 มิลลิกรัม โซเดียมคลอไรด์ 24 มิลลิกรัม โซเดียมฟอสเฟต โมโนเบสิก โมโนไฮเดรต 6.75 มิลลิกรัม โซเดียมฟอสเฟต ไดเบสิก เฮปตาไฮเดรต 2.97 มิลลิกรัมและโพแทสเซียมเบต 0.66 มิลลิกรัม

อีลาเพรส ไม่มีสารกันเสีย ยาแต่ละขวดใช้สำหรับฉีดครั้งเดียว

## 9. เกสซ์วิทยาคลินิก

### 9.1 กลไกการออกฤทธิ์

Hunter Syndrome (mucopolysaccharidosis II, MPS II) เป็นโรคทางพันธุกรรมชนิด X-linked recessive โรคนี้เกิดจากการมีระดับของ lysosomal enzyme iduronate-2-sulfatase ไม่เพียงพอ เอนไซม์ชนิดนี้ตัดส่วน 2-O-sulfate ที่อยู่ส่วนปลายออกจาก GAG, dermatan sulfate heparin sulfate การขาดหายหรือพร่องเอนไซม์ iduronate-2-sulfatase ในผู้ป่วย Hunter Syndrome ส่งผลให้เกิดการสะสม GAG ใน lysosome ของเซลล์ต่างๆ เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ทำให้เซลล์เกิดการบวมและคั่งอวัยวะไต เนื้อเยื่อถูกทำลายและการทำงานของระบบอวัยวะบกพร่อง

วัตถุประสงค์ของการให้ยาอีลาเพรส คือ การให้เอนไซม์จากภายนอกเพื่อนำเข้าไปใน lysosomes ของเซลล์ ส่วนของ Mannose-6-phosphate (M6P) บน oligosaccharide chains ทำให้เอนไซม์จับกับ M6P receptor บนผนังเซลล์ได้อย่างเฉพาะเจาะจง จึงเกิดการนำเอนไซม์เข้าสู่เซลล์ไปยังเป้าหมายคือ lysosomes ที่อยู่ภายในเซลล์ ส่งผลให้เกิดการย่อยสลายของ GAG ที่สะสมอยู่

### 9.2 เกสซ์พลศาสตร์

พบการลดลงของระดับ GAG ในปัสสาวะหลังจากที่ให้การรักษาด้วยยาอีลาเพรส ยังไม่ทราบถึงการตอบสนองของ GAG ในปัสสาวะต่อการเปลี่ยนแปลงของขนาดยาอีลาเพรส และยังไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ GAG ในปัสสาวะกับการวัดผลอื่นๆ ของการตอบสนองทางคลินิก ผู้ป่วยที่มีผลทดสอบเป็นบวกต่อ anti-idursulfase IgG antibodies (Ab) มีการขับ GAG ออกจากปัสสาวะลดลงอย่างเด่นชัด [ดูปฏิริยาไม่พึงประสงค์และการศึกษาทางคลินิก]

### 9.3 เกสซ์จลนศาสตร์

*การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 5 ปีและมากกว่า*

มีการประเมินคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของไอเดอซัลเฟสในผู้ป่วย Hunter Syndrome จำนวน 59 ราย ในหลายการศึกษา โดยหาปริมาณความเข้มข้นของไอเดอซัลเฟสในเซรัมด้วยวิธี antigen-specific ELISA assay ปรากฏว่าพื้นที่ใต้โค้งของระดับยาในเลือดต่อเวลาจะเพิ่มขึ้นมากกว่าสัดส่วนของขนาดยาที่เพิ่มขึ้น เมื่อขนาดยาเพิ่มขึ้นจาก 0.15 มิลลิกรัม/กิโลกรัมเป็น 1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หลังจากหยุดอีลาเพรสเข้าหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมงครั้งเดียว เมื่อหาค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ขนาดยาและวิธีการใช้ยาตามที่แนะนำ (ให้อีลาเพรส 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุกสัปดาห์ โดยให้หยุดเข้าหลอดเลือดดำนาน 3 ชั่วโมง) ณ สัปดาห์ที่ 1 และสัปดาห์ที่ 27 ในผู้ป่วย 10 รายที่มีอายุระหว่าง 7.7 ถึง 27 ปี (ตารางที่ 4) พบว่าไม่ปรากฏความแตกต่างของค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ ระหว่างสัปดาห์ที่ 1 และสัปดาห์ที่ 27 โดยไม่ขึ้นกับ antibody status ในผู้ป่วยเหล่านี้

ตารางที่ 4 ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ ในผู้ป่วยที่มีอายุ 7.7 ถึง 27 ปี (ค่าเฉลี่ย ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ตัววัดทางเภสัชจลนศาสตร์	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 27
ความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด ( $C_{max}$ ) (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	1.5 (0.5)	1.1 (0.3)
พื้นที่ใต้โค้ง (AUC) (นาที่ X ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	206 (87)	189 (55)
ค่าครึ่งชีวิต ( $t_{1/2}$ ) (นาที่)	44 (19)	48 (21)
การกำจัดยา (มิลลิลิตร/นาที่/กิโลกรัม)	3.0 (1.2)	3.4 (1.0)
ปริมาณการกระจายตัวของยาในร่างกาย (% BW)	213(82)	254(87)

การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 7 ปีและต่ำกว่า

มีการประเมินคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของไอเดอซัลเฟส ในผู้ป่วย Hunter Syndrome จำนวน 27 ราย ที่มีอายุ 16 เดือนถึง 7 ปีครึ่ง ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรสขนาด 0.5 มก. / กก. ทุกสัปดาห์ โดยให้หยดยาเข้าหลอดเลือดดำนาน 3 ชั่วโมง พบว่าการเกิด anti-idursulfase antibody (Ab) มีความสัมพันธ์กับการลดการสัมผัสยาไอเดอซัลเฟส มีผู้ป่วย 8 รายจากผู้ป่วย 18 รายที่มีผลทดสอบ Ab เป็นบวก ที่มีผลตรวจความเข้มข้นของไอเดอซัลเฟสในระดับที่วัดไม่ได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วย 9 รายที่มีผลทดสอบ Ab เป็นบวก พบการลดลงของค่า  $C_{max}$ , AUC และ  $t_{1/2}$  ในสัปดาห์ที่ 27 เมื่อเทียบกับ 1 สัปดาห์ (ตารางที่ 5) ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างสัปดาห์ที่ 1 และสัปดาห์ที่ 27 ในผู้ป่วยที่มีผลทดสอบ Ab เป็นลบมีความใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ ในผู้ป่วยที่มีอายุ 16 เดือนถึง 7ปีครึ่ง

ตัววัดทางเภสัชจลนศาสตร์	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 27	
		Anti-idursulfase Antibodies (Ab) <sup>a</sup>	
	(N=27)	(n=9)	(n=10 <sup>b</sup> )
	ผู้ป่วยทั้งหมด	ผู้ป่วยที่มีผลทดสอบ Ab เป็นลบ	ผู้ป่วยที่มีผลทดสอบ Ab เป็นบวก
	ค่าเฉลี่ย	ค่าเฉลี่ย	ค่าเฉลี่ย
	(ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	(ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	(ความเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
ความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด ( $C_{max}$ ) (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	1.33 (0.817)	1.40 (0.389)	0.706 (0.558)
พื้นที่ใต้โค้ง (AUC) (นาที่ X ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	224 (76.9) <sup>#</sup>	281 (81.8)	122 (92.1) <sup>§</sup>

ค่าครึ่งชีวิต ( $t_{1/2}$ ) (นาทีก)	160 (69) <sup>#</sup>	134 (19)	84 (46) <sup>§</sup>
การกำจัดยา (มิลลิกรัม/นาทีก/ กิโลกรัม)	2.4 (0.7) <sup>#</sup>	2.0 (0.8)	7.4 (6.0) <sup>§</sup>
ปริมาณการกระจายตัวของยา ในร่างกาย (มิลลิกรัม/กิโลกรัม)	394 (423) <sup>#</sup>	272 (112)	829 (636) <sup>§</sup>

<sup>#</sup> ผลทดสอบเป็นบวกต่อ anti-idursulfase IgG antibodies (Ab) ถูกกำหนดจากการที่ต้องมีตัวอย่างเซรัมที่ส่งตรวจอย่างน้อยหนึ่งตัวอย่างที่มีปริมาณแอนติบอดีในระดับวัดได้ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา

<sup>†</sup> ผู้ป่วย 8 รายจากผู้ป่วย 18 รายที่มีผลทดสอบ Ab เป็นบวก ที่ไม่สามารถรายงานความเข้มข้นของไอเดอซัลเฟสในปริมาณที่วัดได้ในสัปดาห์ที่ 27

<sup>#</sup>N = 26

<sup>§</sup>N = 9

ผู้ป่วยทุกรายที่มีเอ็นที่ถูกต้องออกอย่างสมบูรณ์หรือการจัดเรียงตัวใหม่ของเอ็นที่มีขนาดใหญ่ (n = 8) เกิดการพัฒนาของ Ab ในสัปดาห์ที่ 27 มีผู้ป่วย 5 รายจากผู้ป่วย 8 ราย ไม่สามารถรายงานความเข้มข้นของไอเดอซัลเฟสในปริมาณที่วัดได้ในสัปดาห์ที่ 27 และมีผู้ป่วย 3 รายรับที่มีการสัมผัสยาในร่างกายลดลงในสัปดาห์ที่ 27 เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 1

## 10. พิษวิทยาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (Nonclinical Toxicology)

การก่อมะเร็ง การก่อกลายพันธุ์ ความบกพร่องต่อการเจริญพันธุ์

ไม่มีการศึกษาระยะยาวถึงความเป็นไปได้ในการก่อมะเร็งและการก่อกลายพันธุ์ของอีลาเพรสในสัตว์ทดลอง

การให้ยาอีลาเพรสทางหลอดเลือดดำในขนาดสูงถึง 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในหนูขาวเพศผู้ สัปดาห์ละ 2 ครั้ง (ประมาณ 1.6 เท่า ของขนาดที่แนะนำต่อสัปดาห์ในมนุษย์ คำนวณตามพื้นที่ผิวกาย) ไม่มีผลต่อการมีบุตรและประสิทธิภาพในการสืบพันธุ์

## 11. การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 5 ปีและมากกว่า

ในการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของอีลาเพรส ระยะเวลาที่ทำการศึกษาคือ 53 สัปดาห์ ใช้รูปแบบการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized double-blind placebo-controlled ในผู้ป่วย Hunter Syndrome 96 ราย ผู้ป่วยที่นำมาศึกษาคือผู้ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยแน่ชัดแล้วว่าพร่องเอนไซม์ iduronate-2-sulfatase และมีประสิทธิภาพในการทำงานของปอดประเมินจาก percent-predicted forced vital capacity (% pre-dicted FVC) น้อยกว่า 80% อายุผู้ป่วยอยู่ระหว่าง 5 ถึง 31 ปี ในการศึกษาทางคลินิกนี้ให้ผู้ป่วยจำนวน 32 ราย ได้รับยาอีลาเพรส 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก ๆ สัปดาห์ ผู้ป่วยอีก 32 ราย ให้ยาอีลาเพรส 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สัปดาห์เว้นสัปดาห์ และอีก 32 ราย ได้รับยาหลอก

ประเมินประสิทธิผลปฐมภูมิของยาที่เกิดขึ้นด้วยคะแนนรวมที่ได้จากตัวแปร 2 ตัว โดยใช้ค่า sum of ranks ของการเปลี่ยนแปลงระยะทางเดินระหว่างการทดสอบการเดิน 6 นาที (6 MWT) จากค่าเริ่มต้นที่สัปดาห์ที่ 53 และการเปลี่ยนแปลงของค่า % predicted

FVC ผลปรากฏว่าค่าที่ได้จากทั้ง 3 กลุ่ม แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและพบความแตกต่างมากที่สุดระหว่างกลุ่มได้รับยาหลอกและกลุ่มได้รับยาทุกสัปดาห์ (p = 0.0049)

จากการตรวจสอบตัวแปรแต่ละตัวในการทดลองทางคลินิกพบว่า เมื่อปรับวิธีวิเคราะห์ กลุ่มที่ได้รับอีลาเพรสทุกสัปดาห์ มีค่าเฉลี่ยของระยะทางที่เดินได้ในเวลา 6 นาที มากกว่ากลุ่มได้รับยาหลอก 35 เมตร ส่วนการเปลี่ยนแปลงค่า % predicted FVC ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตาราง 6)

**ตาราง 6 ผลการศึกษาทางคลินิก**

	อีลาเพรสทุกสัปดาห์ n = 32 <sup>a</sup>			ยาหลอก n = 32 <sup>a</sup>			อีลาเพรสทุก สัปดาห์-ยาหลอก
	ค่าเริ่มต้น	สัปดาห์ที่ 53	เปลี่ยนแปลง <sup>b</sup>	ค่าเริ่มต้น	สัปดาห์ที่ 53	เปลี่ยนแปลง <sup>b</sup>	
ผลจากการทดสอบการเดิน 6 นาที (เมตร)							
ค่าเฉลี่ย ±SD	392 ± 108	436 ± 138	44 ± 70	393 ± 106	400 ± 106	7 ± 54	37 ± 16 <sup>c</sup> 35 ± 14 <sup>d</sup>
Median	397	429	31	403	412	-4	(p = 0.01)
Percentiles (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> )	316, 488	365, 536	0, 94	341, 469	361, 460	-30, 31	
ผลจาก Forced Vital Capacity Test (% Predicted)							
ค่าเฉลี่ย ±SD	55.3±15.9	58.7±19.3	3.4±10.0	55.6±12. 3	56.3±15.7	0.8±9.6	2.7±2.5 <sup>c</sup> 4.3±2.3 <sup>d</sup>
Median	54.9	59.2	2.1	57.4	54.6	-2.5	
Percentiles (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> )	43.6, 69.3	44.4, 70.7	-0.8, 9.5	46.9, 64.4	43.8, 67.5	-5.4, 5.0	
<sup>a</sup> ผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มยาหลอกและผู้ป่วย 1 รายในกลุ่ม อีลาเพรส เสียชีวิตก่อนสัปดาห์ 53 จึงใช้ค่าสุดท้ายที่วัดได้ในกรณีวิเคราะห์ผลแบบ intent-to-treat analysis <sup>b</sup> การเปลี่ยนแปลง คำนวณจากค่าที่ได้สัปดาห์ 53 ลบ ค่าเริ่มต้น <sup>c</sup> ค่าเฉลี่ย ±SE <sup>d</sup> ANCOVA model based mean ±SE ปรับค่าตามความรุนแรงของโรค ณ จุดเริ่มต้น บริเวณ และอายุ							

การประเมินผลทางเภสัชพลศาสตร์ของการทำงานของเอนไซม์ดูจากระดับ GAG ในปัสสาวะและการเปลี่ยนแปลงขนาดของตับและม้าม ผู้ป่วยทุกรายจะมีระดับของ GAG ในปัสสาวะสูงก่อนการรักษา หลังจากติดตามผลของการได้รับอีลาเพรสทุกสัปดาห์ นาน 53 สัปดาห์ ระดับเฉลี่ยของ GAG ในปัสสาวะจะลดลงอย่างชัดเจน แม้ว่าจะมีผู้ป่วยซึ่งรับการรักษาด้วยอีลาเพรสจำนวนครั้งหนึ่งที่ยังคงมีระดับ GAG สูงกว่าค่าสูงสุดของระดับปกติ ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ระดับ GAG ในปัสสาวะยังคงสูงอยู่และไม่มีการเปลี่ยนแปลงใด ๆ เกิดขึ้น พบว่าในกลุ่มได้รับยาอีลาเพรสสัปดาห์ละครั้ง ปริมาตรของตับและม้ามที่ลดลงคงอยู่นั้นตลอด 53



สัปดาห์ของการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและไม่พบการเปลี่ยนแปลงปริมาณของตับและม้ามในกลุ่มยาหลอกด้วย

การศึกษาเพิ่มเติม

ผู้ป่วยที่เคยเข้าร่วมในการศึกษาแบบ placebo-controlled มีคุณสมบัติเหมาะสมที่จะเข้าร่วมการรักษาต่อเนื่องในการศึกษาเพิ่มเติมแบบ open-label โดยในการศึกษาเพิ่มเติมผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรส 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 24 เดือน

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรสทุกสัปดาห์และสัปดาห์เว้นสัปดาห์ในการศึกษาแบบ placebo-controlled แล้วได้รับการรักษาต่อเนื่องอีก 8 เดือน ในการศึกษาเพิ่มเติม พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระยะทางเดินระหว่างการทดสอบการเดิน 6 นาที ผู้ป่วยโรค Hunter Syndrome ที่ได้รับการรักษาในการศึกษาเพิ่มเติมหลังเวลาผ่านไป 6 เดือน พบว่าค่า % predicted FVC ไม่มีการเปลี่ยนแปลง แต่เมื่อเวลาในการศึกษาเพิ่มเติมผ่านไป 24 เดือน ผลปรากฏว่าค่าเฉลี่ย % predicted FVC ลดลงเล็กน้อย ไม่มีความชัดเจนของผลกระทบในระยะยาวของยาอีลาเพรส ต่อการทำงานของปอดในผู้ป่วยโรค Hunter Syndrome

ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยยาอีลาเพรส สัปดาห์ละครั้ง จะมีระดับเฉลี่ยของ GAG ในปัสสาวะไม่ลดลงเพิ่มเติม แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มที่รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรส สัปดาห์เว้นสัปดาห์ในการศึกษาแบบ placebo-controlled จะมีระดับเฉลี่ยของ GAG ในปัสสาวะลดลงเพิ่มเติมหลังจากการเปลี่ยนแปลงความถี่ของรูปแบบและขนาดของการให้ยาในการศึกษาเพิ่มเติมระดับ GAG ในปัสสาวะที่ลดลงอย่างต่อเนื่องนั้นไม่มีความสัมพันธ์กับผลกระทบระยะยาวของการทดสอบการเดิน 6 นาที หรือค่า % predicted FVC

การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 7 ปีและต่ำกว่า

ในการประเมินด้านความปลอดภัย, เกสซ์ซอลศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาอีลาเพรส ใช้รูปแบบการศึกษาทางคลินิกแบบ open-label, single-arm trial หลายศูนย์การศึกษาโดยทำการศึกษาในผู้ป่วย Hunter Syndrome เพศชายที่มีอายุ 7 ปีหรือต่ำกว่าที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรสขนาด 0.5 มก. / กก. สัปดาห์ละครั้ง ผลด้านความปลอดภัยแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีเอ็นที่ถูกต้อง ออกอย่างสมบูรณ์หรือการจัดเรียงตัวใหม่ของเอ็นที่มีขนาดใหญ่ มีแนวโน้มที่จะพัฒนาการสร้างแอนติบอดีรวมทั้งการเกิด neutralizing แอนติบอดี และมีประสบการณ์การเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินจากได้รับการรักษาด้วยอีลาเพรส [ดูปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์] ส่วนคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยที่ยังคงมีผลทดสอบเป็นลบ คือมีระดับของ GAG ในปัสสาวะลดลง และปริมาณของม้ามลดลงซึ่งคล้ายคลึงกับผลการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 5 ปีและมากกว่า ในผู้ป่วยที่มีผลทดสอบแอนติบอดีเป็นบวกถาวร พบว่าการเกิด anti-idurulfase antibody สัมพันธ์กับการลดการสัมผัสยาไฮโดรซัลเฟสทั่วร่างกาย และระดับ GAG ในปัสสาวะลดลง [ดูเภสัชวิทยาคลินิก]

## 12. อันตรกิริยาของยา

ไม่มีการศึกษาอันตรกิริยาของยาอีลาเพรสอย่างเป็นทางการ

### 13. ขนาดของบรรจุภัณฑ์

อีลาเพรสเป็นน้ำยาใส่ถึงชุ่นเล็กน้อย ไม่มีสี ปราศจากเชื้อ บรรจุในขวดแก้ว Type I ขนาด 5 มิลลิเมตร ปิดขวดด้วยจุกยางชนิด butyl ที่เคลือบด้วย fluororesin ปิดด้วยฝาพลาสติกสีฟ้าที่ผนึกด้วยอลูมิเนียม

จ่ายตามใบสั่งแพทย์เท่านั้น

### 14. การให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย

#### ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย

ควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับปฏิกิริยาภูมิไวเกินซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิต ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยบางรายในระหว่างได้รับการรักษาด้วยยาอีลาเพรส และเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา ผู้ป่วยที่มีประสบการณ์ในการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินอาจต้องยืดระยะเวลาในการสังเกตอาการออกไป ผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพของทางเดินหายใจไม่ดีหรือโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันอาจมีความเสี่ยงต่อการกำเริบของโรคทางเดินหายใจอย่างรุนแรงเฉียบพลันเนื่องจากปฏิกิริยาภูมิไวเกิน

มีการสำรวจผู้ป่วย Hunter syndrome เพื่อให้เกิดความเข้าใจที่ดีขึ้นเกี่ยวกับความหลากหลายและการดำเนินของโรค Hunter syndrome (MPS II) ในประชากรทั้งหมดและเพื่อติดตามและประเมินผลการรักษาระยะยาวด้วยยาอีลาเพรส ผู้ป่วยและแพทย์ที่ให้การรักษาควรเข้าร่วมในโปรแกรมนี้

### 15. ผลิตโดย:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH&Co. KG, Langenargen, Germany

### 16. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ซาโนฟี่-อเวนตีล (ประเทศไทย) จำกัด กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

### 17. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 25/55(NB)

### 18. วันที่ได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับยา

20 สิงหาคม 2563

### 19. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

CCDS v13 (20 มีนาคม 2560)