

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Elaprase 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 6 mg idursulfas. Varje ml innehåller 2 mg idursulfas*.

Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 0,482 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

*Idursulfas framställs med rekombinant DNA-teknik i en kontinuerlig human cellinje.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).
En klar till lätt opaliserande, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Elaprase är avsett för långtidsbehandling av patienter med Hunters syndrom (mukopolysackaridos II, MPS II).

Heterozygota kvinnor studerades inte i de kliniska prövningarna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Denna behandling skall övervakas av läkare eller annan legitimerad sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av patienter med sjukdomen MPS II eller andra ärftliga ämnesomsättningsrubbningsar.

Dosering

Elaprase administreras i dosen 0,5 mg/kg kroppsvikt varje vecka genom intravenös infusion under en 3-timmarsperiod, vilket successivt kan minskas till 1 timme om inga reaktioner i samband med infusion kan observeras (se avsnitt 4.4).

Anvisningar för användning finns i avsnitt 6.6.

Infusion i hemmet kan övervägas för patienter som har behandlats i flera månader på sjukhus och som tolererar infusionerna väl. Heminfusioner ska utföras under övervakning av läkare eller annan sjukvårdspersonal.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Det finns inga kliniska erfarenheter med patienter som är äldre än 65 år.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Det finns inga kliniska erfarenheter med patienter med njur- eller leverinsufficiens (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Dosen för barn och ungdomar är densamma som för vuxna, 0,5 mg/kg kroppsvikt varje vecka.

Administreringssätt

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Svår eller livshotande överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne om överkänsligheten inte kan kontrolleras.

4.4 Varningar och försiktighet

Infusionsrelaterade reaktioner

Patienter som behandlas med idursulfas kan utveckla infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.8). De vanligaste infusionsrelaterade reaktionerna i kliniska prövningar omfattade hudreaktioner (hudutslag, klåda, urticaria), feber, huvudvärk, hypertoni och blodvallning. Infusionsrelaterade reaktioner behandlades eller förbättrades genom att minska infusionshastigheten, avbryta infusionen eller administrera läkemedelsprodukter såsom antihistaminer, antipyretika, kortikosteroider i låg dos (prednison och metylprednisolon) eller nebulisering med en beta-agonist. Ingen patient avbröt behandlingen på grund av någon infusionsreaktion i de kliniska studierna.

Särskild försiktighet ska iaktas när infusion ges till patienter med allvarlig bakomliggande luftvägssjukdom. Dessa patienter skall noga övervakas och infunderas i lämplig klinisk miljö. Försiktighet måste iaktas vid vård och behandling av sådana patienter genom begränsning eller noggrann övervakning av användningen av antihistamin och andra sedativa läkemedel. Det kan i vissa fall vara nödvändigt att sätta in övertrycksandning.

Uppskjutande av infusionen hos patienter med akut respiratorisk sjukdom med feber bör övervägas. Patienter som använder syrgastillägg skall ha denna behandling lättåtkomlig under infusion i händelse av infusionsrelaterad reaktion.

Anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner

Anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner, som har potential att bli livshotande, har observerats hos några patienter som behandlats med idursulfas upp till flera år efter behandlingsstart. Sent uppdykande symtom och tecken på anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner har observerats upp till 24 timmar efter en initial reaktion. Om en anafylaktoid/anafylaktisk reaktion uppstår, skall infusionen omedelbart uppskjutas och lämplig behandling och observation påbörjas. Allmänna medicinska rutiner för akut behandling måste iaktas. Patienter som drabbas av allvarliga eller refraktära anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner kan kräva förlängd klinisk övervakning. Patienter som drabbas av anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner skall behandlas med försiktighet när idursulfas administreras på nytt, lämpligt utbildad personal och utrustning för återupplivning (inklusive adrenalin) skall finnas tillgänglig under infusioner. Svår eller potentiellt livshotande överkänslighet är en kontraindikation för återinsättning, om överkänsligheten inte kan kontrolleras (se avsnitt 4.3).

Patienter med genotypen med fullständig deletion/stor rearrangering

Pediatriska patienter med genotypen med fullständig deletion/stor rearrangering har hög sannolikhet för att utveckla antikroppar, däribland neutraliserande antikroppar, som svar på exponering för idursulfas. Patienter med denna genotyp har högre sannolikhet att utveckla infusionsrelaterade biverkningar och tenderar att visa ett dämpat svar som fastställs genom minskad utsöndring av

glykosaminoglykaner i urinen, leverstorlek och mjältvolym jämfört med patienter med missensgenotyp. Behandlingen av patienterna måste avgöras i varje enskilt fall (se avsnitt 4.8).

Natrium

Detta läkemedel innehåller 0,482 mmol natrium (eller 11,1 mg) per injektionsflaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med idursulfas.

Baserat på dess metabolism i cellulära lysosomer, är det inte troligt att idursulfas är involverat i cytokrom P450-medierade interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av idursulfas hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av idursulfas under graviditet.

Amning

Det är okänt om idursulfas utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga djurdata har visat att idursulfas utsöndras i mjölk (se 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med idursulfas efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Reproduktionsstudier på hanrättor visade inga effekter på manlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Idursulfas har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De biverkningar som rapporterades för de 32 patienter som behandlades med 0,5 mg/kg idursulfas varje vecka i den 52 veckor långa, placebokontrollerade fas II/III-studien TKT024 var nästa alla lindriga till måttliga i sin svårighetsgrad. De vanligaste biverkningarna var infusionsrelaterade reaktioner, av vilka 202 rapporterades hos 22 av 32 patienter efter administrering av totalt 1 580 infusioner. I gruppen som fick placebobehandling rapporterades 128 infusionsrelaterade reaktioner hos 21 av 32 patienter efter administrering av totalt 1 612 infusioner. Eftersom fler än en infusionsrelaterad reaktion kan ha inträffat vid någon infusion, är ovanstående antal troligtvis överskattat i förhållande till den verkliga frekvensen av infusionsreaktioner. Infusionsrelaterade reaktioner i placebogruppen var av liknande art och svårighetsgrad som de i den behandlade gruppen. De vanligaste av dessa infusionsrelaterade reaktioner omfattade hudreaktioner (hudutslag, klåda, urticaria), feber, huvudvärk, hypertoni och rodnad. Frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner minskade med tiden vid fortsatt behandling.

Tabell med biverkningar

Biverkningarna anges i tabell 1 där informationen presenteras efter organsystemklass och frekvens. Frekvensen anges som mycket vanlig ($\geq 1/10$) eller vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Förekomsten av en biverkning hos en enda patient definieras som vanlig i förhållande till det antal patienter som behandlats. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Biverkningar som endast rapporterats under perioden efter marknadsföring inkluderas också i tabellen i frekvenskategorin ”ingen känd frekvens” (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningar i kliniska studier och efter godkännande för försäljning hos patienter behandlade med Elaprase

Organsystemklass	Biverkning (föredragen term)		
	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			
			anafylaktoid/ anafylaktisk reaktion
Centrala och perifera nervsystemet			
	huvudvärk	yrsel, tremor	
Hjärtat			
		cyanos, arytm, takykardi	
Blodkärl			
	hypertoni, blodvallning	hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
	väsande andning, dyspné	hypoxi, takypné, bronkospasm, hosta	
Magtarmkanalen			
	buksmärta, illamående, dyspepsi, diarré, kräkningar	svullen tunga	
Hud och subkutan vävnad			
	urticaria, hudutslag, klåda	erytem	
Muskuloskeletal systemet och bindväv			
		artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
	feber, bröstsmärta svullnad på infusionsstället	ansiktsödem, perifera ödem	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			
	infusionsrelaterad reaktion		

Beskrivning av vissa biverkningar

I alla kliniska studierna rapporterades allvarliga biverkningar hos totalt 5 av de patienter som fick 0,5 mg/kg varje vecka eller varannan vecka. Fyra patienter drabbades av hypoxi under en eller flera infusioner, vilket krävde syrgasbehandling hos 3 patienter med allvarlig bakomliggande luftvägssjukdom (2 med preexisterande trakeostomi). Den allvarligaste händelsen inträffade hos en patient med en respiratorisk sjukdom med feber och åtföljdes av hypoxi under infusionen, vilket resulterade i ett kortvarigt krampanfall. Hos den fjärde patienten, som hade en mindre allvarlig bakomliggande sjukdom, skedde spontan resolution kort efter att infusionen avbröts. Dessa händelser återkom inte vid följande infusioner med långsammare infusionshastighet och administrering av läkemedel före infusion, vanligen steroider i låg dos, antihistamin och nebulisering med beta-agonist. Den femte patienten, som hade preexisterande kardiopati, diagnostiserades med ventrikulära prematura komplex och lungemboli under studien.

Efter lansering har det förekommit rapporter på anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

Patienter med genotyp med fullständig deletion/stor rearrangering har högre sannolikhet för att utveckla infusionsrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4).

Immunogenitet

I de 4 kliniska studierna (TKT008, TKT018, TKT024 och TKT024EXT) utvecklade 53/107 patienter (50 %) IgG-antikroppar mot idursulfas vid något tillfälle. Den totala neutraliserande antikroppsfrekvensen var 26/107 patienter (24 %).

I efterhandsanalysen av immunogenitetsdata från TKT024/024EXT-studier hade 51 % (32/63) patienter som behandlades med idursulfas 0,5 mg/kg varje vecka minst ett blodprov som var positivt med avseende på antikroppar mot idursulfas och 37 % (23/63) var positiva med avseende på antikroppar vid minst tre på varandra följande studiebesök. Tjugoen procent (13/63) var positiva med avseende på neutraliserande antikroppar minst en gång och 13 % (8/63) var positiva med avseende på neutraliserande antikroppar vid minst tre på varandra följande studiebesök.

Den kliniska studien HGT-ELA-038 utvärderade immunogeniteten hos barn i åldern 16 månader till 7,5 år. Under 53-veckorsstudien lämnade 67,9 % (19 av 28) av patienterna minst ett blodprov som testade positivt för anti-idursulfas-antikroppar, och 57,1 % (16 av 28) testade positivt för antikroppar vid minst 3 på varandra följande studiebesök. Femtiofyra procent av patienterna testade positivt för neutraliserande antikroppar minst en gång och hälften av patienterna testade positivt för neutraliserande antikroppar vid minst 3 på varandra följande studiebesök.

Alla patienter med genotypen med fullständig deletion/stor rearrangering utvecklade antikroppar och majoriteten av dem (7/8) var också positiva för neutraliserande antikroppar vid minst 3 på varandra följande tillfällen. Alla patienter med genotypen med läsramsförskjutning/splitsad sätesmutation utvecklade antikroppar och 4/6 var också positiva för neutraliserande antikroppar vid minst 3 på varandra följande studiebesök. Antikroppsnegativa patienter fanns uteslutande i gruppen med genotyp med missens-mutation (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pediatrik population

De biverkningar som rapporterades i den pediatrika populationen liknade i allmänhet dem som rapporterades för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning – enzymer, ATC-kod: A16AB09.

Verkningsmekanism

Hunters syndrom är en X-kromosomkopplad sjukdom orsakad av otillräckliga nivåer av det lysosomala enzymet iduronat-2-sulfatas. Iduronat-2-sulfatas har som funktion att katabolisera glykosaminoglykanerna (GAG) dermatansulfat och heparansulfat genom avspjälkning av oligosackaridbundna sulfatdelar. Beroende på avsaknad av eller brist på iduronat-2-sulfatasenzym hos patienter med Hunters syndrom, ackumuleras successivt glykosaminoglykaner i cellerna, vilket leder till cellulär blodöverfyllnad, organomegali, vävnadsförstörelse och organsystemsdyfunktion.

Idursulfas är en renad form av det lysosomala enzymet iduronat-2-sulfatas, vilket framställs i en human cellinje som ger en human glykosyleringsprofil, som är analog med det naturligt förekommande enzymet. Idursulfas utsöndras som ett glykoprotein med 525 aminosyror och innehåller 8 N-bundna glykosyleringsställen som är besatta med komplexa, hybrida och mannosrika oligosackaridkedjor. Idursulfas har en molekylvikt på ungefär 76 kD.

Behandling av patienter med Hunters syndrom med intravenös idursulfas tillför exogent enzym som kan tas upp i cellulära lysosomer. Mannos-6-fosfat (M6P)-rester på oligosackaridkedjorna möjliggör specifik bindning av enzymet till M6P-receptorer på cellytan, vilket leder till cellulär internalisering av enzymet, som söker sig till intracellulära lysosomer och därefter kataboliserar ackumulerat GAG.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt för Elaprase har visats i tre kliniska studier: Två randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier (TKT008 och TKT024) på vuxna och barn över 5 års ålder och en öppen säkerhetsstudie (HGT-ELA-038) på barn mellan 16 månader och 7,5 år.

Totalt 108 manliga patienter med Hunters syndrom och med ett brett symtomspektrum rekryterades i de två randomiserade, placebokontrollerade kliniska studierna och 106 fortsatte behandlingen i två öppna, förlängningsstudier.

Studie TKT024

I en 52 veckor lång, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie, fick 96 patienter i åldern 5–31 år Elaprase 0,5 mg/kg varje vecka (n=32) eller 0,5 mg/kg varannan vecka (n=32), eller placebo (n=32). Studien inkluderade patienter med dokumenterad brist på iduronat-2-sulfatasenzymaktivitet, procentuell predikterad FVC <80 % och stor variation i sjukdomens svårighetsgrad.

Det primära effektmåttet var en poäng, sammansatt av två komponenter, vilken baserade sig på ranksumman av förändringen från baslinjen till slutet av studien; av det avstånd som patienten gick på sex minuter (6-minuters gångtest eller 6MWT) som mått på uthållighet; och forcerad vitalkapacitet (FVC, procent av prediktat) som mått på lungfunktion. Detta effektmått skilde sig signifikant från placebo hos patienter som behandlades varje vecka (p=0,0049).

Ytterligare analyser av klinisk nytta genomfördes på individuella komponenter i det primära effektmåttets sammansatta poäng, absoluta förändringar av FVC, förändringar av GAG-nivåer i urin, lever- och mjältvolym, mätning av forcerad expiratorisk volym under 1 sekund (FEV₁) och förändringar av vänsterkammarmassa (LVM). Resultaten visas i tabell 2.

Tabell 2. Resultat från pivotal klinisk studie vid 0,5 mg/kg per vecka (studie TKT024)

Effektmått	52 veckors behandling 0,5 mg/kg varje vecka			
	Marginellt viktat (observerad gräns) medelvärde (medelfel)		Genomsnittlig behandlings- skillnad jämfört med placebo (medelfel)	P-värde (jämfört med placebo)
	Idursulfas	Placebo		
Sammanfatt (6MWT och % 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
% predikterad FVC	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
FVC absolut volym (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
GAG-nivåer i urin (µg GAG/mg kreatinin)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% förändring av levervolym	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% förändring av mjältvolym	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Totalt 11 av 31 (36 %) patienter i gruppen med behandling varje vecka mot 5 av 31 (16 %) patienter i placebogruppen fick en ökning av FEV₁ med minst 0,02 l vid eller före studiens slut, vilket tyder på en dosrelaterad förbättring av luftvägsobstruktionen. Patienterna i gruppen med behandling varje vecka fick en kliniskt signifikant genomsnittlig förbättring på 15 % av FEV₁ i slutet av studien.

GAG-nivåerna i urin normaliserades till värden under den övre normalgränsen (definierad som 126,6 µg GAG/mg kreatinin) hos 50 % av de patienter som fick behandling varje vecka.

Av de 25 patienter som hade onormalt stor lever vid baslinjen i den grupp som fick behandling varje vecka, fick 80 % (20 patienter) reduktioner av levervolymen till värden som låg inom normalområdet vid slutet av studien.

Av de 9 patienter i gruppen med behandling varje vecka, vilka hade onormalt stor mjälte vid baslinjen, hade 3 mjältvolymmer som normaliserades till slutet av studien.

Ungefär hälften av patienterna i gruppen med behandling varje vecka (15 av 32; 47 %) hade hypertrofi av vänster kammare vid baslinjen, definierad som LVM-index >103 g/m². Av dessa hade 6 (40 %) normaliserad LVM vid slutet av studien.

Alla patienter fick idursulfas varje vecka i upp till 3,2 år i en förlängning till denna studie (TKT024EXT).

Bland de patienter som ursprungligen randomiserades till att få idursulfas varje vecka i TKT024, inträffade genomsnittlig maximal förbättring av det avstånd som de gick på 6 minuter vid månad 20 och genomsnittlig procentuell predikterad FVC nådde maximum vid månad 16.

Hos alla patienter observerades statistiskt signifikanta genomsnittliga öknings från behandlingsbaslinjen (TKT024-baslinje för patienter som fick idursulfas i TKT024 och baslinje vid vecka 53 för patienter som fick placebo i TKT024) i det avstånd som de gick, 6MWT, vid majoriteten av de tidpunkter som testades, med signifikanta genomsnittliga och procentuella öknings på mellan 13,7 m och 41,5 m (maximum vid månad 20), respektive mellan 6,4 % och 13,3 % (maximum vid månad 24). Vid de flesta tidpunkter som testades, visade de patienter som kom från den ursprungliga

TKT024-gruppen med behandling varje vecka, en större förbättring av det avstånd som de gick, jämfört med patienterna i de andra två behandlingsgrupperna.

Hos alla patienter hade genomsnittlig % predikterad FVC ökat signifikant vid månad 16, även om den var nästan samma som baslinjen vid månad 36. Patienter med svårast lungfunktionsnedsättning vid baslinjen (mätt som % predikterad FVC) tenderade att visa minst förbättring.

Statistiskt signifikanta ökningarna från behandlingsbaslinjen i absolut FVC-volym observerades vid de flesta besöken för alla behandlingsgrupper och för var och en av de tidigare TKT024-behandlingsgrupperna. De genomsnittliga förändringarna låg mellan 0,07 liter och 0,31 liter, och procenten låg mellan 6,3 % och 25,5 % (maximum vid månad 30). De genomsnittliga och procentuella förändringarna från behandlingsbaslinjen var störst i patientgruppen från TKT024-studien som hade fått behandling varje vecka, vid alla tidpunkter.

Vid sitt sista besök hade 21/31 patienter i TKT024-gruppen med behandling varje vecka, 24/32 patienter i TKT024-gruppen med behandling varannan vecka och 18/31 patienter i placebo-gruppen i TKT024 slutliga normaliserade GAG-nivåer i urin, som låg under den övre normalgränsen. Förändringarna av GAG-nivåerna i urin var de tidigaste tecknen på klinisk förbättring med idursulfas-behandling och de största sänkningarna av GAG-nivåerna i urin observerades inom de första 4 månadernas behandling i alla behandlingsgrupper; förändringarna från månad 4 till 36 var små. Ju högre GAG-nivåer i urin vid baslinjen, desto större sänkningar av GAG-nivåerna i urin med idursulfas-behandling.

De minskningar av lever- och mjältvolym som observerades vid slutet av studie TKT024 (vecka 53) kvarstod under förlängningsstudien (TKT024EXT) hos alla patienter oberoende av vilken tidigare behandling de hade tilldelats. Levervolymen hade normaliserats vid månad 24 för 73 % (52 av 71) av patienter med hepatomegali vid baslinjen. Dessutom hade den genomsnittliga levervolymen minskat nästan maximalt vid månad 8 hos alla patienter som tidigare behandlats, med en lätt ökning som observerades vid månad 36. Minskningarna i genomsnittlig levervolym var oberoende av ålder, sjukdomens svårighetsgrad, IgG-antikroppsstatus eller neutraliserande antikroppsstatus. Mjältvolymen hade normaliserats vid månad 12 och 24 för 9,7 % av patienter med splenomegali i TKT024-gruppen med behandling varje vecka.

Genomsnittligt kardiellt LVMI förblev stabilt under 36 månaders behandling med idursulfas inom varje behandlingsgrupp i TKT024.

I en efterhandsanalys av immunogenitetsdata i studierna TKT024 och TKT024EXT (se avsnitt 4.8) visade sig patienterna ha antingen en missense-mutation eller frameshift-/nonsense-mutation. Efter 105 veckors exponering för idursulfas påverkade varken antikroppsstatus eller genotyp minskningar i lever- och mjältstorlek eller det avstånd som patienterna gick på 6 minuter eller mätningarna av forcerad vitalkapacitet. Patienter som var antikroppspositiva visade mindre reduktion av urinutsöndring av glykosaminoglykaner än antikroppsnegativa patienter. De långsiktiga effekterna av antikroppsutveckling på kliniska utfall har inte fastställts.

Studie HGT-ELA-038

Detta var en öppen multicenterstudie med en enda behandlingsarm där pojkar med Hunters syndrom i åldern 16 månader till 7,5 år fick infusioner med idursulfas.

Behandling med idursulfas resulterade i upp till 60 % reduktion av utsöndringen av glykosaminoglykaner i urinen och minskad lever- och mjältstorlek: Resultaten var jämförbara med dem i studie TKT024. Reduktionerna var tydliga vid vecka 18 och kvarstod till vecka 53. Patienter som utvecklade hög antikroppstitr visade mindre svar på idursulfas vilket fastställdes genom utsöndringen av glykosaminoglykaner i urinen samt lever- och mjältstorlek.

Analyser av genotyper hos patienter i studien HGT-ELA-038

Patienterna klassificerades i följande grupper: missens (13), fullständig deletion/stor rearrangering (8) och läsramsförskjutning/spitsade sätesmutationer (5). En patient klassificerades inte/gick inte att klassificera.

Genotypen med fullständig deletion/stor rearrangering var oftast associerad med utveckling av hög antikroppstitr och neutraliserande antikroppar mot idursulfas och hade störst sannolikhet för att visa ett dämpat svar mot läkemedlet. Det var dock inte möjligt att exakt förutsäga det individuella kliniska utfallet baserat på antikroppssvar eller genotyp.

Det finns inga kliniska data som visar nytta när det gäller sjukdomens neurologiska tecken.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "godkännande i undantagsfall". Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Idursulfas tas upp med selektiva receptormedierade mekanismer som inbegriper bindning till mannos-6-fosfatreceptorer. Vid internalisering i cellerna lokaliserar det till cellulära lysosomer och begränsar därigenom distributionen av proteinet. Nedbrytning av idursulfas uppnås genom i huvudsak välkända proteinhydrolysmekanismer, så att små peptider och aminosyror bildas. Därför förväntas nedsatt njur- och leverfunktion inte påverka farmakokinetiken hos idursulfas.

De farmakokinetiska parametrar som mättes under den första infusionen vid vecka 1 i studierna TKT024 (armen med 0,5 mg/kg varje vecka) och HGT-ELA-038 visas i tabell 3 och 4 som en funktion av ålder respektive kroppsvikt.

Tabell 3. Farmakokinetiska parametrar vid vecka 1 som en funktion av ålder i studierna TKT024 och HGT-ELA-038

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

Patienterna i studierna TKT024 och HGT-ELA-038 stratifierades också över fem viktklasser, vilket visas i följande tabell:

Tabell 4. Farmakokinetiska parametrar vid vecka 1 som en funktion av kroppsvikt i studierna TKT024 och HGT-ELA-038

Vikt (kg)	<20 (n=17)	≥20 och <30 (n=18)	≥30 och <40 (n=9)	≥40 och <50 (n=5)	≥50 (n=6)
C _{max} (µg/ml) Medelvärde ± SD	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) Medelvärde ± 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

En högre distributionsvolym vid steady state (V_{ss}) observerades i grupperna med lägst vikt.

Totalt sett fanns det ingen tydlig tendens, varken i systemisk exponering eller clearance-hastighet för idursulfas med avseende på antingen ålder eller kroppsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid enkel dosering, allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling och på manlig fertilitet visade inte några särskilda risker för människa.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Djurstudier har visat utsöndring av idursulfas i bröstmjolk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 20
Natriumklorid
Dinatriumfosfatheptahydrat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats vid användning under 8 timmar vid 25 °C.

Efter spädning

Ur mikrobiologisk säkerhetssynpunkt, skall den utspädda produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden av brukslösningen före användning användarens ansvar, och skall inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (fluorhartsbelagd butylgummi), förslutningshätta och blått skyddslock i ett stycke. Varje injektionsflaska innehåller 3 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar om 1, 4 eller 10 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska med Elapraxe är endast avsedd för engångsbruk och innehåller 6 mg idursulfas i 3 ml lösning. Elapraxe är avsett för intravenös infusion och måste spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för infusion före användning. Det rekommenderas att den totala infusionsvolymen administreras med hjälp av ett 0,2 µm in-line-filter. Elapraxe ska inte infunderas tillsammans med andra läkemedel i infusionsslangen.

- Det antal injektionsflaskor som ska spädas ska bestämmas baserat på den enskilde patientens vikt och den rekommenderade dosen på 0,5 mg/kg.
- Lösningen i injektionsflaskorna ska inte användas om den är missfärgad eller det förekommer partiklar. Lösningen ska inte skakas.
- Den beräknade volymen Elapraxe ska dras upp från lämpligt antal injektionsflaskor.
- Den totala volym Elapraxe som krävs ska spädas i 100 ml av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för infusion. Var noga med att säkerställa steriliteten hos de beredda lösningarna, eftersom Elapraxe inte innehåller något konserveringsmedel eller bakteriostatiskt medel. Aseptisk teknik måste användas. Efter utspädning skall lösningen blandas försiktigt, men inte skakas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/365/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 08 januari 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 03 oktober 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I
UNDANTAGSFALL**

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14(8) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Särskilt villkor 1 – HOS (Hunter Outcome Survey): tillgängliga data och uppdateringar kommer att tillhandahållas i de årliga omprövningarna.	31 mars varje år
Särskilt villkor 4 – Att framlägga data avseende immunogenitet efter förnyad exponering för idursulfas i de årliga omprövningarna.	31 mars varje år
Särskilt villkor 5 – Att utvärdera följande långsiktiga kliniska effektmått, främst genom HOS. Dessa data kommer att utvärderas på nytt varje år och resultaten rapporteras och diskuteras vid de årliga omprövningarna. - Bedömning av långsiktig lungmorbidity (t.ex. infektionsincidens, lungfunktionsstatus) och mortalitet - Bedömning av långsiktig kardiovaskulär morbiditet (t.ex. händelsefrekvens och ekokardiografidata, om det finns) och mortalitet - Bedömning av mönster för långsiktig GAG-utsöndring i urinen - Bedömning av långsiktiga antikropps nivåer, isotyp och korrelation med andra terapeutiska parametrar	31 mars varje år

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Elaprase 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
idursulfas

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 6 mg idursulfas. Varje ml innehåller 2 mg idursulfas.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Polysorbat 20
Natriumklorid
Dinatriumfosfatheptahydrat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

3 ml

4 x 3 ml

10 x 3 ml

6 mg/3 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Shire Human Genetic Therapies AB,
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/365/001
EU/1/06/365/002
EU/1/06/365/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Elaprase 2 mg/ml sterilt koncentrat
idursulfas
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6 mg/3 ml

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Elaprase 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning idursulfas

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Elaprase är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Elaprase
3. Hur du använder Elaprase
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Elaprase ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Elaprase är och vad det används för

Elaprase används som enzymsättningsbehandling för att behandla barn och vuxna med Hunters syndrom (mukopolysackaridos II) när nivån av enzymet iduronat-2-sulfatas i kroppen är lägre än normalt och hjälper till att förbättra symtomen på sjukdomen. Om du lider av Hunters syndrom bryter din kropp inte ned ett kolhydrat som kallas glykosaminoglykan, och som normalt bryts ned i kroppen, utan det ansamlas långsamt i olika celler i din kropp. Detta får dessa celler att fungera på ett onormalt sätt och därigenom orsaka problem i olika organ i din kropp, vilket kan leda till vävnadsförstöring, till att organ inte fungerar som de ska och organsvikt. Glykosaminoglykan ansamlas vanligtvis i mjälte, lever, lungor, hjärta och bindväv. Hos vissa patienter ansamlas glykosaminoglykan även i hjärnan. Elaprase innehåller en aktiv substans som heter idursulfas som verkar genom att fungera som en ersättning för enzymet som förekommer i låg nivå, och bryter därigenom ned detta kolhydrat i de celler som är påverkade.

Enzymsättningsbehandling ges vanligtvis som långtidsbehandling.

2. Vad du behöver veta innan du använder Elaprase

Använd inte Elaprase:

- om du har fått allvarliga eller potentiellt livshotande allergiliknande reaktioner mot idursulfas eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) och dessa inte kan kontrolleras med lämplig medicinsk behandling.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Om du behandlas med Elaprase, kan du drabbas av biverkningar under och efter en infusion (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar). De vanligaste symtomen är klåda, hudutslag, nässelfeber, feber, huvudvärk, förhöjt blodtryck och blodvallning (rodnad). För det mesta kan man fortsätta med detta läkemedel även om dessa symptom uppstår. Om någon allergisk biverkning uppstår efter att du fått detta läkemedel, skall du omedelbart kontakta läkare. Du kan få andra mediciner såsom antihistaminer och kortikosteroider för att behandla eller förebygga reaktioner av allergisk typ.

Om allvarliga allergiska reaktioner uppstår, kommer läkaren att omedelbart avbryta infusionen och börja ge dig lämplig behandling. Du kanske behöver ligga på sjukhus.

Ditt svar på behandlingen med detta läkemedel, liksom risken för att utveckla antikroppar och infusionsrelaterade biverkningar, kan påverkas av vilken typ av arvsanlag (en genetisk sammansättning av alla aktiva gener i människans celler, som bestämmer en persons specifika, individuella egenskaper) du har. I enstaka fall kan så kallade neutraliserande antikroppar bildas, som kan minska aktiviteten hos Elaprase och ditt svar på behandlingen. De långsiktiga effekterna av utveckling av antikroppar på behandlingssvar har inte fastställts. Kontakta din läkare för mer information.

Andra läkemedel och Elaprase

Det finns ingen känd interaktion mellan detta läkemedel och andra läkemedel.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Elaprase innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 0,482 mmol natrium (eller 11,1 mg) per injektionsflaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du använder Elaprase

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Du får detta läkemedel under överinseende av läkare eller sköterska med kunskap i behandling av Hunters syndrom eller andra ärftliga ämnesomsättningsrubbnings.

Rekommenderad dos vid infusion är 0,5 mg (ett halvt milligram) för varje kg du väger.

Elaprase måste spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för infusion före användning. Efter utspädning ges detta läkemedel i en ven (tillförs med dropp). Infusionen pågår normalt i 1 till 3 timmar och ges varje vecka.

Användning för barn och ungdomar

Den rekommenderade dosen för barn och ungdomar är densamma som för vuxna.

Om du använt för stor mängd av Elaprase

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Om du har glömt att använda Elaprase

Om du har missat en Elapraseinfusion ska du kontakta din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De flesta biverkningarna är lindriga till måttliga och har samband med infusionen, men vissa biverkningar kan vara allvarliga. Med tiden minskar antalet reaktioner i samband med infusion.

Om du har svårt att andas, med eller utan blåaktig hud, **kontakta omedelbart läkare och sök vård.**

Mycket vanliga biverkningar (kan påverka fler än 1 av 10 personer) är:

- Huvudvärk
- Förhöjt blodtryck, blodvallning (rodnad)
- Andfåddhet, väsande andning
- Buksmärta, illamående, kräkningar, matsmältningsbesvär, frekvent och/eller lös avföring
- Bröstmärta
- Näselfeber, hudutslag, klåda
- Feber
- Svullnad på infusionsstället
- Infusionsrelaterad reaktion (se avsnittet som kallas "Varningar och försiktighet")

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 personer) är:

- Yrsel, darrningar
- Snabba hjärtslag, oregelbunden hjärtfrekvens, blåaktig hud
- Sänkt blodtryck
- Andningssvårigheter, hosta, snabbare andning, låga syrenivåer i blodet
- Svullen tunga
- Hudrodnad
- Ledsmärtor
- Svullna extremiteter, ansiktssvullnad

Biverkningar med ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) är:

- Allvarliga allergiska reaktioner

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Elapraxe ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C)

Får ej frysas

Använd inte detta läkemedel om vätskan är missfärgad eller innehåller främmande partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är idursulfas, som är en form av det humana enzymet iduronat-2-sulfatas. Idursulfas framställs i en human cellinje med hjälp av genteknik (genetisk information förs in i människoceller i laboratoriet och dessa producerar sedan den önskade produkten).

Varje injektionsflaska Elapraxe innehåller 6 mg idursulfas. Varje ml innehåller 2 mg idursulfas.

- Övriga innehållsämnen är polysorbit 20, natriumklorid, dinatriumfosfatheptahydrat, natriumdivätefosfatmonohydrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Detta läkemedel är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Det levereras i en injektionsflaska av glas som en klar till lätt opaliserande, färglös lösning.

Varje injektionsflaska innehåller 3 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Elapraxe levereras i förpackningar med 1, 4 och 10 injektionsflaskor per kartong. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Sverige

Tillverkare

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Anvisningar för användning, hantering och destruktion

1. Beräkna den totala dos som ska administreras och antal injektionsflaskor med Elaprasedel som behövs.
2. Späd ut den totala volymen Elaprasedel-koncentrat till infusionsvätska som behövs i 100 ml av (9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för infusion. Det rekommenderas att den totala infusionsvolymen administreras med hjälp av ett 0,2 µm in-line-filter. Var noga med att säkerställa steriliteten hos de beredda lösningarna, eftersom Elaprasedel inte innehåller något konserveringsmedel eller bakteriestatiske medel. Aseptisk teknik måste användas. Efter utspädning skall lösningen blandas försiktigt, men inte skakas.
3. Lösningen skall före administrering inspekteras visuellt för kontroll av partiklar eller missfärgning. Skaka ej.
4. Det rekommenderas att administrationen påbörjas så snart som möjligt. Den utspädda lösningen har visat sig vara kemiskt och fysikaliskt stabil under 8 timmar vid 25 °C.
5. Infundera inte Elaprasedel tillsammans med andra läkemedelsprodukter i samma intravenösa slang.
6. Enbart för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.