

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Elaprase 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 6 mg idursulfase. Hver ml indeholder 2 mg idursulfase*.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
Hvert hætteglas indeholder 0,482 mmol natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

* idursulfase er fremstillet ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi i en kontinuerlig human cellelinje.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt).
En gennemsigtig til let opaliserende, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Elaprase er indiceret til langtidsbehandling af patienter med Hunter syndrom (mukopolysakkaridose II, MPS II).

Heterozygote kvinder blev ikke undersøgt i de kliniske studier.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør overvåges af en læge eller andet behandlingspersonale, som har erfaring med behandling af patienter med MPS II-sygdommen eller andre nedarvede stofskiftesygelser.

Dosering

Elaprase indgives i en dosis på 0,5 mg/kg legemsvægt hver uge ved intravenøs infusion over 3 timer, som gradvist kan reduceres til 1 time, hvis der ikke observeres infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4).

For instruktioner om brug af lægemidlet, se pkt. 6.6.

Infusion i patientens hjem kan overvejes hos patienter, der er blevet behandlet i adskillige måneder på hospitalet, og som tolererer infusionen godt. Infusion i hjemmet bør gives under opsyn af en læge eller anden sundhedsperson.

Særlige populationer

Ældre patienter

Der er ingen klinisk erfaring med patienter over 65 år.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ingen klinisk erfaring med patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Dosis til børn og unge er den samme som til voksne, 0,5 mg/kg legemsvægt ugentligt.

Administration

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Alvorlig eller livstruende overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, hvis overfølsomheden ikke kan kontrolleres.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Infusionsrelaterede reaktioner

Patienter, der behandles med idursulfase, kan udvikle infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.8). I kliniske studier omfattede de mest almindelige infusionsrelaterede reaktioner kutane reaktioner (udslæt, pruritus, urticaria), pyreksi, hovedpine, hypertension og flushing. Infusionsrelaterede reaktioner blev behandlet eller bedret med en nedsættelse af infusionshastigheden, afbrydelse af infusionen eller med indgivelse af lægemidler såsom antihistaminer, antipyretika, lavdosis-kortikosteroider (prednison og methylprednisolon) eller nebulisering med beta-agonister. Ingen patienter fik behandlingen seponeret som følge af en infusionsrelateret reaktion i de kliniske studier.

Der skal udvises særlig forsigtighed ved indgivelse af en infusion til patienter med alvorlig bagvedliggende luftvejssygdom. Disse patienter skal overvåges nøje og infunderes under passende kliniske forhold. Der skal udvises forsigtighed i forbindelse med håndtering og behandling af sådanne patienter i form af begrænsning eller nøje overvågning af anvendelsen af antihistaminer og andre sedative præparater. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at iværksætte et positivt luftvejstryk.

Det bør overvejes at udsætte infusionen til patienter, som har akut luftvejssygdom med feber. For patienter, der får ekstra ilt, skal denne behandling være umiddelbart til rådighed under infusion i tilfælde af en infusionsrelateret reaktion.

Anafylaktoide/anafylaktiske reaktioner

Hos nogle patienter, der blev behandlet med idursulfase, er der observeret anafylaktoide/anafylaktiske reaktioner, som potentielt kan være livstruende, op til adskillige år efter behandlingsstart. Sent opståede symptomer og tegn på anafylaktoide/anafylaktiske reaktioner er blevet observeret helt op til 24 timer efter en første reaktion. Infusionen skal straks indstilles, og passende behandling og observation iværksættes, hvis en anafylaktoid/anafylaktisk reaktion opstår. Gældende medicinske standarder for akut behandling skal overholdes. Længerevarende klinisk overvågning kan være påkrævet for patienter, som har alvorlige eller refraktære anafylaktoide/anafylaktiske reaktioner. Patienter, der har haft anafylaktoide/anafylaktiske reaktioner, skal behandles med forsigtighed ved fornyet indgift af idursulfase, og under infusionen skal der være personale med passende uddannelse til stede og adgang til genoplivningsudstyr (herunder adrenalin). Alvorlig og potentielt livstruende overfølsomhed kontraindicerer geneksponering, hvis overfølsomheden ikke kan kontrolleres (se pkt. 4.3).

Patienter med komplet deletion/større rearrangement-genotype

Pædiatriske patienter med komplet deletion/større rearrangement-genotype har høj sandsynlighed for at udvikle antistoffer, herunder neutraliserende antistoffer som reaktion på eksponering for idursulfase. Patienter med denne genotype har en højere risiko for at udvikle infusionsrelaterede bivirkninger og viser tendens til dæmpet respons vurderet ud fra reduktionen af udskillelse af glykosaminglykaner i urinen, lever- og miltvolumina sammenlignet med patienter med missense-genotype. Behandlingen af patienterne skal fastlægges individuelt (se pkt. 4.8).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 0,482 mmol (11,1 mg) natrium pr. hætteglas, svarende til 0,6% af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier med idursulfase.

På grund af produktets metabolisme i cellulære lysosomer vil idursulfase ikke medføre cytokrom P450-medierede interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af idursulfase til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør idursulfase undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om idursulfase udskilles i human mælk. De tilgængelige data fra dyrestudier viser, at idursulfase udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med idursulfase seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

I reproduktionsstudier med hanrotter blev der ikke observeret nogen virkninger på fertiliteten hos hanner.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Idursulfase påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der blev indberettet for de 32 patienter, som blev behandlet med 0,5 mg/kg idursulfase ugentligt i det placebokontrollerede, 52 ugers fase II/III-studie TKT024, var næsten alle lette til moderate i styrke. De hyppigste var infusionsrelaterede reaktioner, hvoraf 202 blev indberettet for 22 ud af 32 patienter efter indgivelse af i alt 1.580 infusioner. I placebogruppen blev 128 infusionsrelaterede reaktioner indberettet for 21 ud af 32 patienter efter indgivelse af i alt 1.612 infusioner. Da mere end én infusionsrelateret reaktion kan være opstået under en enkelt infusion, er ovenstående tal sandsynligvis en overvurdering af den faktiske forekomst af infusionsrelaterede reaktioner. De relaterede reaktioner i placebogruppen svarede i karakter og styrke til dem i behandlingsgruppen. De mest almindelige af disse infusionsrelaterede reaktioner omfattede kutane reaktioner (udslæt, pruritus, urticaria og erytem), pyreksi, rødmen, pibende vejrtrækning, dyspnø, hovedpine, opkastning, abdominalsmerter, kvalme og brystmerter. Hyppigheden af de infusionsrelaterede reaktioner faldt i takt med den fortsatte behandling.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er vist i tabel 1 med oplysninger angivet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed er angivet som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller ikke

almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). En bivirkning hos en enkelt patient defineres som almindelig i forhold til det behandlede antal patienter. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først. Bivirkninger, der kun er indberettet i postmarketingperioden, er også vist i tabellen med angivelse af hyppighed som 'ikke kendt' (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Table 1: Bivirkninger, der er indberettet i forbindelse med kliniske studier og efter markedsføringen hos patienter i behandling med Elaprase.

Systemorganklasse	Bivirkning (foretrukken term)			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Immunsystemet				
				Anafylaktoid/ anafylaktisk reaktion
Nervesystemet				
	Hovedpine	Svimmelhed, tremor		
Hjerte				
		Cyanose, arytmi, takykardi		
Vaskulære sygdomme				
	Rødmen	Hypertension, hypotension		
Luftveje, thorax og mediastinum				
	Pibende vejrtrækning, dyspnø	Hypoksi, bronkospasmer, hoste	Takypnø	
Mave-tarm-kanalen				
	Abdominal- smerter, kvalme, diaré, opkastning	Hævet tunge, dyspepsi		
Hud og subkutane væv				
	Urticaria, udslæt, pruritus, erytem			
Knogler, led, muskler og bindevæv				
		Artralgi		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
	Pyreksi, brystsmerter	Hævelse på infusionsstedet, ansigtsødem, perifert ødem		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer				
	Infusionsrelateret reaktion			

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

På tværs af de kliniske studier blev der indberettet alvorlige bivirkninger for i alt 5 patienter, der fik 0,5 mg/kg ugentligt eller hver anden uge. Fire patienter oplevede en episode med hypoxia under en eller flere infusioner, hvilket nødvendiggjorde iltbehandling til 3 patienter med alvorlig tilgrundliggende obstruktiv luftvejssygdom (2 med eksisterende trakeostomi). Den mest alvorlige episode opstod hos en patient med en respiratorisk sygdom med feber og var forbundet med hypoxi under infusionen, hvilket medførte et kortvarigt anfald. Hos den fjerde patient, som havde en mindre alvorlig tilgrundliggende sygdom, opstod der spontan resolution kort tid efter seponering af

infusionen. Disse virkninger recidiverede ikke ved efterfølgende infusioner med en lavere infusionshastighed og indgivelse af lægemidler inden infusion – sædvanligvis lavdosissteroider, antihistaminer og beta-agonister administreret med nebulisator. Den femte patient, som havde eksisterende kardiopati, blev diagnosticeret med ventrikulære præmature komplekser og lungeemboli under studiet.

Der har været indberetninger om anafylaktoide/anafylaktiske reaktioner efter markedsføring af produktet (se pkt. 4.4).

Patienter med komplet deletion/større rearrangement-genotypen har større sandsynlighed for at udvikle infusionsrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.4).

Immunogenicitet

På tværs af 4 kliniske studier (TKT008, TKT018, TKT024 og TKT024EXT) udviklede 53/107 patienter (50%) anti-idursulfase-IgG-antistoffer på et eller andet tidspunkt. Den overordnede neutraliserende antistoffrekvens var 26/107 patienter (24%).

I post-hoc immunogenicitetsanalysen af data fra TKT024/024EXT-studier blev 51 % (32/63) af de patienter, der blev behandlet med 0,5 mg/kg idursulfase ugentligt, testet positive for anti-idursulfase-antistoffer i mindst 1 blodprøve, og 37 % (23/63) blev testet positive for antistoffer ved mindst 3 på hinanden følgende besøg. 21 % (13/63) blev testet positive for neutraliserende antistoffer mindst én gang, og 13 % (8/63) blev testet positive for neutraliserende antistoffer ved mindst 3 på hinanden følgende besøg.

Det kliniske studie HGT-ELA-038 evaluerede immunogeniciteten hos børn i alderen 16 måneder til 7,5 år. Under det 53 uger lange studie blev 67,9% (19/28) af patienterne testet positive for anti-idursulfase-antistoffer i mindst én blodprøve, og 57,1% (16/28) blev testet positive for antistoffer ved mindst tre på hinanden følgende besøg. 54% af patienterne blev testet positive for neutraliserende antistoffer mindst én gang, og halvdelen af patienterne blev testet positive for neutraliserende antistoffer ved mindst tre på hinanden følgende besøg.

Alle patienter med komplet deletion/større rearrangement-genotype udviklede antistoffer, og flertallet af dem (7/8) blev også testet positive for neutraliserende antistoffer ved mindst 3 på hinanden følgende besøg. Alle patienter med frameshift (læserammeskift)/splice site (splejsningssekvens)-mutationsgenotype udviklede antistoffer, og 4/6 blev også testet positive for neutraliserende antistoffer ved mindst 3 på hinanden følgende besøg. Antistofnegative patienter blev udelukkende fundet i gruppen med missense-mutationsgenotype (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pædiatrisk population

De bivirkninger, der blev rapporteret hos den pædiatriske population, svarede generelt til dem, der blev rapporteret hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Der er begrænset information om overdosering med Elaprase. Evidens, antyder at visse patienter kan få en anafylaktoid reaktion ved overdosering (se afsnit 4.3 og 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte – enzymer, ATC-kode: A16AB09.

Virkningsmekanisme

Hunters syndrom er en X-bunden arvelig sygdom, der skyldes utilstrækkelige niveauer af det lysosomale enzym iduronat-2-sulfatase. Iduronat-2-sulfatase virker ved at katabolisere glykosaminglykanerne (GAG) dermatansulfat og heparansulfat ved spaltning af oligosaccharid-forbundne sulfatdele. På grund af det manglende eller utilstrækkelige iduronat-2-sulfatase-enzym hos patienter med Hunter syndrom akkumuleres glykosaminglykanerne progressivt i cellerne, hvilket fører til cellulær tilstopning, organomegali, vævsnedbrydning og dysfunktion i organsystemerne.

Idursulfase er en oprenset form af det lysosomale enzym iduronat-2-sulfatase, der produceres i en human cellelinje, og giver en human glykosyleringsprofil, der er analog med det naturligt forekommende enzym. Idursulfase udskilles som et 525-aminosyre glykoprotein og indeholder 8 N-forbundne glykosyleringssteder, som optages af oligosaccharidkæder af den komplekse, hybride og højmannose type. Idursulfase har en molekylærvægt på cirka 76 kD.

Behandling af patienter med Hunter syndrom med intravenøs idursulfase tilvejebringer et eksogent enzym til optagelse i cellulære lysosomer. Mannose-6-phosphat (M6P)-residuer på oligosaccharidkæderne giver mulighed for specifik binding af enzymet til M6P-receptorer på celleoverfladen. Dette fører til cellulær internalisering af enzymet, der er rettet mod intracellulære lysosomer og efterfølgende katabolisme af akkumuleret GAG.

Klinisk virkning og sikkerhed

Elaprases sikkerhed og virkning er blevet vist i tre kliniske studier: to randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier (TKT008 og TKT024) med voksne og børn over 5 år og ét åbent sikkerhedsstudie (HGT-ELA-038) med børn i alderen mellem 16 måneder og 7,5 år.

I alt 108 mandlige patienter med Hunter syndrom og med et bredt spektrum af symptomer blev inkluderet i de to randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier. 106 fortsatte behandling i to åbne forlængelsesstudier.

TKT024-studiet

I et 52 ugers randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk studie fik 96 patienter mellem 5 og 31 år Elaprased 0,5 mg/kg hver uge (n=32) eller 0,5 mg/kg hver anden uge (n=32) eller placebo (n=32). Studiet inkluderede patienter med dokumenteret mangel på iduronat-2-sulfatase-enzymaktivitet, en forventet FVC på <80% og et bredt spektrum af sværhedsgrad af sygdommen.

Det primære endepunkt for effekt var en todelt, kombineret score. Denne score var baseret på ranksummen af ændringen fra baseline til studiets afslutning i den tilbagelagte gådistance i 6 minutter (6-minute walk test eller 6MWT) som en måling af udholdenhed og på procentdelen af forventet *forced vital capacity* (FVC) som en måling af lungefunktion. Dette endepunkt var signifikant anderledes end placebo for de patienter, der blev behandlet ugentligt (p=0,0049).

Andre kliniske fordelsanalyser blev udarbejdet på baggrund af individuelle dele af det primære endepunkts kombinerede score, de absolutte ændringer i FVC, ændringer i niveauerne af GAG i urin, lever- og miltvolumina, måling af forceret ekspirationsvolumen i 1 sekund (FEV₁), samt ændringer i venstre ventrikulære masse (LVM). Resultaterne er anført i tabel 2.

Tabel 2. Resultater fra centralt klinisk studie ved 0,5 mg/kg om ugen (TKT024-studiet).

Endepunkt	52 ugers behandling 0,5 mg/kg ugentligt			
	Marginalt vægtet (observeret margin: OM) middel (middelfejl: SE)		Middel behandlingsforskel sammenlignet med placebo (SE)	P-værdi (sammenlignet med placebo)
	Idursulfase	Placebo		
Kombineret (6MWT og %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
% forventet FVC	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
FVC absolut volumen (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
GAG-niveauer i urin (µg GAG/mg kreatinin)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% ændring i levervolumen	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% ændring i miltvolumen	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

I alt 11 ud af 31 (36%) patienter i gruppen med ugentlig behandling kontra 5 ud af 31 (16%) patienter i placebogruppen havde en stigning i FEV₁ på mindst 0,2 l ved eller inden studiets afslutning, hvilket tydede på en dosisrelateret forbedring i luftvejsobstruktionen. Patienterne i gruppen med ugentlig behandling oplevede en klinisk signifikant 15% middelforbedring i FEV₁ ved studiets afslutning.

Niveauerne af GAG i urin blev normaliseret til under den øvre grænse for normen (defineret som 126,6 µg GAG/mg kreatinin) hos 50% af de patienter, der fik behandling ugentligt.

Ud af de 25 patienter med abnormt stor lever ved baseline i gruppen med ugentlig behandling havde 80% (20 patienter) reduktioner i levervolumen til inden for det normale område ved studiets afslutning.

Ud af de 9 patienter i gruppen med ugentlig behandling med abnormt stor milt ved baseline havde 3 miltvolumina, der var normaliserede ved studiets afslutning.

Cirka halvdelen af patienterne i gruppen med ugentlig behandling (15 ud af 32; 47%) havde venstre ventrikulær hypertrofi ved baseline; defineret som et LVM-indeks på >103 g/m². Ud af disse havde 6 (40%) normaliseret LVM ved studiets afslutning.

Alle patienter fik idursulfase en gang ugentligt i op til 3,2 år i et forlængelsesstudie (TKT024EXT).

Blandt de patienter, der oprindeligt blev randomiseret til idursulfase én gang ugentligt i TKT024, skete den højeste gennemsnitlige forbedring i gangafstand på seks minutter i måned 20, og den gennemsnitlige, procentmæssige forudsete FVC var højest i måned 16.

Blandt alle patienter blev der set statistisk signifikante middelstigninger fra behandlingsbaseline (TKT024-baseline for TKT024-idursulfase-patienter og uge 53-baseline for TKT024-placebopatienter) i gangafstand på seks minutter på de fleste af de testede tidspunkter med signifikante gennemsnitlige og procentvise stigninger fra henholdsvis 13,7 m til 41,5 m (højest ved måned 20) og fra 6,4 % til 13,3 % (højest ved måned 24). På de fleste testede tidspunkter forbedrede patienter fra den oprindelige TKT024-gruppe med én ugentlig behandling deres gangafstand i højere grad end patienter fra de to andre behandlingsgrupper.

Blandt alle patienter steg den gennemsnitlige procentmæssige forudsete FVC-værdi signifikant ved måned 16, men ved måned 36 var den dog magen til baseline-værdien. Patienterne med de sværeste tilfælde af nedsat lungefunktion ved baseline (målt ved procentmæssig forudset FVC) syntes at fremvise de mindste forbedringer.

Der sås statistisk signifikante stigninger fra behandlingsbaseline i absolut FVC-volumen ved de fleste besøg for alle behandlingsgrupper og for hver af de tidligere TKT024-behandlingsgrupper. Middelændringer lå i intervallet 0,07 l til 0,31 l, og procentvise ændringer lå i intervallet 6,3 % til 25,5 % (højest ved måned 30). På alle tidspunkter var de gennemsnitlige og procentvise ændringer fra behandlingsbaseline størst i gruppen af patienter fra TKT024-studiet, som havde fået en ugentlig dosis.

Ved det afsluttende besøg havde 21 ud af 31 patienter i TKT024-gruppen med idursulfase én gang ugentligt, 24 ud af 32 i TKT024-gruppen, der fik idursulfase hver anden uge, og 18 ud af 31 patienter i TKT024-placebogruppen endelige normaliserede GAG-niveauer i urin, som lå under den øvre normalgrænse. Ændring i GAG-niveauer i urin var det tidligste tegn på klinisk forbedring med idursulfase-behandling, og de største fald i GAG i urinen sås inden for de første fire måneder af behandlingen i alle behandlingsgrupper; ændringer fra måned 4 til måned 36 var små. Jo højere GAG-niveauerne i urin var ved baseline, desto større var faldene i GAG i urinen med idursulfase-behandling.

Faldene i lever- og miltvolumen observeret ved afslutningen af studie TKT024 (uge 53) blev fastholdt i forlængelsesstudiet (TKT024EXT) hos alle patienter, uanset hvilken behandling de tidligere var blevet tildelt. Levervolumen normaliseredes ved måned 24 for 73 % (52 ud af 71) af patienterne med hepatomegali ved baseline. Desuden faldt det gennemsnitlige levervolumen i næsten maksimal udstrækning ved måned 8 hos alle patienter, der tidligere var blevet behandlet, med en lille stigning ved måned 36. Faldene i gennemsnitlig levervolumen blev observeret uanset alder, sværhedsgrad af sygdommen, IgG-antistofstatus eller neutraliserende antistofstatus. Miltvolumen normaliseredes ved måned 12 og 24 hos 9,7 % af patienterne i TKT024-én-gang-ugentligt-gruppen med splenomegali.

Det gennemsnitlige kardielle LVMI forblev stabilt i den 36 måneders idursulfase-behandlingsperiode inden for hver TKT024-behandlingsgruppe.

I en post-hoc immunogenicitetsanalyse af data fra TKT024- og TKT024EXT-studierne (se pkt. 4.8) blev det påvist, at patienterne havde enten missense-mutationen eller frameshift/nonsense-mutationen. Efter 105 ugers eksponering for idursulfase havde hverken antistof-status eller genotype nogen indvirkning på reduktion af lever- eller miltstørrelse, på tilbagelagt distance i 6-minutters gangtesten eller på målinger af forceret vitalkapacitet. Patienter, der blev testet positive for antistoffer, havde en mindre reduktion i glykosaminoglykaner i urinen end de patienter, der blev testet negative. Den mere langsigtede indflydelse af antistofdannelsen på de kliniske resultater er ikke fastlagt.

HGT-ELA-038-studiet

Dette var et åbent, multicenter- og enkeltgruppe-studie med idursulfase-infusion administreret til drenge med Hunter syndrom i alderen 16 måneder til 7,5 år.

Idursulfase-behandling bevirkede en reduktion på op til 60% i udskillelse af glykosaminglykaner i urinen og i reduktion af lever- og miltvolumina; resultaterne svarede til resultaterne i studie TKT024. Reduktionerne var åbenbare fra uge 18 og blev fastholdt indtil uge 53. Patienter, der udviklede en høj antistoftiter, udviste mindre respons over for idursulfase vurderet ud fra udskillelse af glykosaminglykaner i urinen og lever- og miltvolumina.

Analyse af genotype for patienter i studiet HGT-ELA-038

Patienterne blev inddelt i følgende grupper: missense-mutationer (13), komplet deletion/større rearrangement-mutationer (8) og frameshift/splice site-mutationer (5). Én patient var ikke klassificeret/uklassificérbar.

Komplet deletion/større rearrangement-genotypen var oftest forbundet med udvikling af høje antistoftitre og neutraliserende antistoffer mod idursulfase, og denne genotype havde også størst

sandsynlighed for at udvikle dæmpet respons over for lægemidlet. Det var imidlertid ikke muligt præcist at forudsige individuelle, kliniske resultater ud fra antistofrespons eller genotype.

Der findes ingen kliniske data, som påviser en fordel for så vidt angår de neurologiske manifestationer af sygdommen.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige omstændigheder". Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Idursulfase optages af selektive receptormedierede mekanismer, hvilket involverer binding til mannose-6-phosphat-receptorer. Ved internalisering af celler lokaliseres det inden i cellulære lysosomer og begrænser dermed proteinets distribution. Nedbrydning af idursulfase opnås ved generelt velforståede proteinhydrolyse-mekanismer, der producerer små peptider og aminosyrer. Derfor forventes en svækket nyre- og leverfunktion ikke at påvirke farmakokinetikken for idursulfase. De farmakokinetiske (FK) parametre, som blev målt under den første infusion i uge 1 i studierne TKT024 (gruppen, der fik 0,5 mg/kg ugentligt) og HGT-ELA-038, vises som funktion af henholdsvis alder og kropsvægt i tabel 3 og 4 nedenfor.

Tabel 3. Farmakokinetiske parametre ved uge 1 som funktion af alder i studierne TKT024 og HGT-ELA-038

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

Patienterne i TKT024- og HGT-ELA-038-studierne var desuden stratificeret i fem vægtkategorier som vist i følgende tabel:

Tabel 4. Farmakokinetiske parametre ved uge 1 som funktion af kropsvægt i studierne TKT024 og HGT-ELA-038

Vægt (kg)	<20 (n=17)	≥20 og <30 (n=18)	≥30 og <40 (n=9)	≥40 og <50 (n=5)	≥50 (n=6)
C _{maks} (µg/ml) Gn.snit ± 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) Gn.snit ± 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 højere distributionsvolumen ved *steady state* (V_{ss}) blev observeret i de laveste vægtgrupper.

Overordnet var der ingen åbenbar tendens mht. systemisk eksponering eller clearancehastighed for idursulfase, hvad angår alder eller kropsvægt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, enkelt-dosis toksicitet, toksicitet efter gentagne doser, reproduktions- og udviklingstoksicitet samt fertilitet hos hanner.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår drægtighed, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling.

Data fra dyrestudier har vist, at idursulfase udskilles i human mælk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Polysorbat 20
Natriumchlorid
Dinatriumphosphat heptahydrat
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning er påvist i 8 timer ved 25°C.

Efter fortynding

Fra et mikrobiologisk, sikkerhedsmæssigt synspunkt bør det fortyndede lægemiddel anvendes straks. Hvis infusionsvæsken ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser efter fortynding og inden anvendelse brugerens eget ansvar og bør ikke være mere end 24 timer ved 2-8°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C)

Må ikke nedfryses

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

5 ml hætteglas (type I-glas) med en prop (fluororesin-belagt butylgummi), forsegling i ét stykke og blå flip-off-låg. Hvert hætteglas indeholder 3 ml koncentrat til injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser med 1, 4 og 10 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hætteglassene med Elaprased er kun beregnet til engangsbrug og indeholder 6 mg idursulfase i 3 ml koncentrat. Elaprased er beregnet til intravenøs infusion og skal fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske inden anvendelse. Det anbefales at bruge et 0,2 µm inline-filter ved administration af det samlede infusionsvolumen. Elaprased må ikke indgives sammen med andre lægemidler i infusionsslangen.

- Det antal hætteglas, der skal fortyndes, fastlægges på baggrund af patientens vægt og den anbefalede dosis på 0,5 mg/kg.
- Må ikke anvendes, hvis opløsningen i hætteglasset er misfarvet eller indeholder partikler. Opløsningen ikke omrystes.
- Den beregnede mængde Elaprased trækkes op af det tilsvarende antal hætteglas.
- Den nødvendige mængde Elaprased fortyndes i 100 ml af en 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid opløsning til infusion. Der skal udvises forsigtighed for at sikre, at de klargjorte opløsninger er sterile, da Elaprased ikke indeholder noget konserveringsmiddel eller bakteriostatisk middel. En aseptisk teknik skal følges. Efter fortynding skal opløsningen blandes forsigtigt, men ikke omrystes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/365/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. januar 2007
Dato for seneste fornyelse: 9. september 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en godkendelse under særlige omstændigheder, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Specifik forpligtelse 1: HOS (Hunter Outcome Survey): Tilgængelige data og opdateringer vil blive formidlet i de årlige revurderinger.	31. marts hvert år
Specifik forpligtelse 4: At indsende data vedrørende immunogenicitet efter reeksponering for idursulfase i de årlige revurderinger.	31. marts hvert år
Specifik forpligtelse 5: At evaluere nedenstående langsigtede kliniske endepunkter, primært via HOS. Disse data vil blive revurderet årligt, og resultaterne vil blive indberettet og gennemgået i de årlige revurderinger. - Vurdering af den langsigtede pulmonale morbiditet (f.eks. incidens af infektioner, lungefunktionsstatus) og mortalitet - Vurdering af den langsigtede kardiovaskulære morbiditet (f.eks. incidens af hændelser og ekkokardiografi-data, hvis tilgængelige) og mortalitet - Vurdering af de langsigtede mønstre for GAG-udskillelse i urin - Vurdering af de langsigtede antistofniveauer, isotype og korrelation til andre terapeutiske parametre	31. marts hvert år

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

UDVENDIG KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Elaprase 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
idursulfase

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 6 mg idursulfase. Hver ml indeholder 2 mg idursulfase.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Polysorbat 20
Natriumchlorid
Dinatriumphosphatheptahydrat
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

3 ml

4 x 3 ml

10 x 3 ml

6 mg/3 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Elaprase 2 mg/ml koncentrat, sterilt
idursulfase
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6 mg/3 ml

6. ANDET

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Elaprase 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning idursulfase

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. De kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, De får. Se sidst i punkt 4, hvordan De indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apoteketspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De får Elaprase
3. Sådan får De Elaprase
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Elaprase bruges som enzymerstatningsbehandling til børn og voksne med Hunter syndrom (mukopolysaccharidose II), hvis niveauet af enzymet iduronat-2-sulfatase i kroppen er under det normale niveau. Elaprase mindsker sygdommens symptomer. Hvis De lider af Hunters syndrom, vil et kulhydrat, der hedder glykosaminoglykan, og som normalt nedbrydes i kroppen, ikke blive nedbrudt og vil derfor langsomt ophobes i forskellige celler i kroppen. Det får cellerne til at fungere unormalt. Dette skaber problemer i forskellige organer i kroppen, hvilket kan medføre vævsødelæggelse, organforstyrrelser og organsvigt. Glykosaminoglykan ophobes typisk i organer som milt, lever, lunger og hjerte samt i bindevæv. Hos nogle patienter ophobes glykosaminoglykan også i hjernen. Elaprase indeholder et aktivt stof, der hedder idursulfase, og dette stof virker som erstatning for det enzym, der er på et lavt niveau, hvorved kulhydratet i de påvirkede celler nedbrydes.

Enzymsubstitutionsbehandling er som regel en langvarig behandling.

2. Det skal De vide, før De får Elaprase

Brug ikke Elaprase

hvis De har haft alvorlige eller muligvis livstruende overfølsomhedsreaktioner på idursulfase eller et af de øvrige indholdsstoffer i Elaprase (angivet i punkt 6), og hvis overfølsomhedsreaktionerne ikke kan kontrolleres med relevant medicinsk behandling.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før De bruger dette lægemiddel.

Hvis De behandles med Elaprase, vil De muligvis opleve nogle bivirkninger under eller efter en infusion (se pkt. 4, Bivirkninger). De mest almindelige symptomer er kløe, udslæt, nældefeber, feber, hovedpine, forhøjet blodtryk og rødmen (*flushing*). For det meste kan De alligevel få dette lægemiddel, selvom disse symptomer opstår. Hvis De oplever en allergisk bivirkning efter indgivelse af dette lægemiddel, skal De straks kontakte Deres læge. De vil muligvis få flere lægemidler, for eksempel antihistaminer og kortikosteroider, til at behandle eller hjælpe til at forebygge allergilignende reaktioner.

Hvis alvorlige allergiske reaktioner opstår, vil lægen straks standse infusionen og derefter påbegynde en passende behandling til Dem. De vil muligvis skulle blive på hospitalet.

Deres genotype (den genetiske sammensætning af alle aktive gener i humane celler, der afgør den enkeltes specifikke, individuelle egenskaber) kan have betydning for, hvordan De reagerer på behandlingen med dette lægemiddel, og for risikoen for, at De udvikler antistoffer og infusionsrelaterede bivirkninger. I enkelte tilfælde kan der udvikles såkaldt neutraliserende antistoffer, som kan mindske Elaprases aktivitet og din reaktion på behandlingen. Den langsigtede effekt, som udviklingen af antistoffer kan have på patientens reaktion på behandlingen, er ikke klarlagt. De kan få yderligere oplysninger om dette hos Deres læge.

Journalføring

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal din læge eller sundhedspersonalet tydeligt registrere handelsnavnet og batchnummeret på det indgivne lægemiddel. Tal med din læge, hvis du ikke er sikker.

Brug af anden medicin sammen med Elaprase

Der findes ingen kendt interaktion mellem dette lægemiddel og andre lægemidler.

Fortæl altid lægen, apoteketspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Elaprase indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 11,1 mg natrium (hovedkomponent i madlavnings-/bordsalt) i hvert hætteglas. Dette svarer til 0,6% af den anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

3. Sådan får De Elaprase

Brug altid Elaprase nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen.

De vil få dette lægemiddel indsprøjtet under overvågning af en læge eller sygeplejerske, der har erfaring med behandling af Hunters syndrom eller andre arvelige stofskiftesygdomme.

Den anbefalede dosis er infusion af 0,5 mg (et halvt milligram) for hvert kilogram, De vejer.

Elaprase skal fortyndes med natriumchlorid-infusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) inden brug. Efter fortynding gives dette lægemiddel i en vene (med drop). Infusionen varer normalt 1 til 3 timer og gives hver uge.

Brug til børn og unge

Den anbefalede dosis til børn og unge er den samme som til voksne.

Hvis De har fået for meget Elaprase

Kontakt lægen ved overdosering af dette lægemiddel.

Hvis De har glemt at få Elaprase

Kontakt Deres læge, hvis De ved en fejl ikke har fået Deres infusion med dette lægemiddel.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De fleste bivirkninger er lette til moderate og forbundet med infusionen. Nogle bivirkninger kan dog være alvorlige. Med tiden falder antallet af disse infusionsrelaterede virkninger.

Hvis De har problemer med at trække vejret - med eller uden blåfarvning af huden - skal De straks informere Deres læge og øjeblikkeligt søge lægehjælp.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter) er:

- Hovedpine
- Ansigtserødem
- Stakåndethed, pibende vejrtrækning
- Mavesmerter, kvalme, opkastning, hyppig og/eller løs afføring
- Brystsmerter
- Nældefeber, udslæt, kløe, rødmen af huden
- Feber
- Infusionsrelaterede reaktioner (se punktet 'Advarsler og forsigtighedsregler')

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter) er:

- Svimmelhed, tremor
- Hurtig hjerterytme, uregelmæssig hjerterytme, blåfarvning af huden
- Forhøjet blodtryk, nedsat blodtryk
- Åndedrætsbesvær, hoste, lavt iltniveau i blodet
- Hævet tunge, fordøjelsesbesvær
- Smerter i led
- Hævelse på infusionsstedet, hævelse i ben/arme, hævelse i ansigtet

Kikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter) er:

- Hurtig vejrtrækning

Bivirkninger, hvis hyppighed ikke kendes (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- Alvorlige overfølsomhedsreaktioner

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C)

Må ikke nedfryses

Brug ikke lægemidlet, hvis De ser misfarvning eller partikler i produktet.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Elaprase indeholder:

Aktivt stof: idursulfase, som er en form af det humane enzym iduronat-2-sulfatase. Idursulfase produceres i en human cellelinje ved hjælp af en genetisk teknologi (genetisk information indføres i humane celler i et laboratorium, hvilket får cellerne til at fremstille det ønskede produkt).

Hvert hætteglas med Elaprase indeholder 6 mg idursulfase. Hver ml indeholder 2 mg idursulfase.

Øvrige indholdsstoffer: Polysorbat 20, natriumchlorid, dinatriumphosphatseptahydrat, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelse

Dette lægemiddel er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Det leveres i et hætteglas som en gennemsigtig til let opaliserende farveløs opløsning.

Hvert hætteglas indeholder 3 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Elaprase leveres i pakningsstørrelser med 1, 4 eller 10 hætteglas pr. Karton. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Sverige
Tlf: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige omstændigheder”. Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse

1. Beregn den samlede dosis, der skal indgives, samt det antal hætteglas med Elaprase, der er behov for.
2. Fortynd den samlede mængde Elaprase koncentrat til infusionsvæske, opløsning, der er nødvendig, i 100 ml natriumchloridinfusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %). Det anbefales at bruge et 0,2 µm inline-filter ved administration af det samlede infusionsvolumen. Der skal udvises forsigtighed for at sikre, at de klargjorte opløsninger er sterile, da Elaprase ikke indeholder konserveringsmiddel eller et bakteriostatisk middel. En aseptisk teknik skal følges. Efter fortynding skal opløsningen blandes forsigtigt, men ikke omrystes.
3. Infusionsvæsken skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Må ikke omrystes.
4. Det anbefales, at infusionsvæsken indgives så hurtigt som muligt efter fortynding. Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede opløsning er påvist i 8 timer ved 25°C.
5. Elaprase må ikke infunderes samtidigt med andre lægemidler i den samme intravenøse slange.
6. Kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.