

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Elaprase 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 6 mg idursulfaasia. Yksi ml sisältää 2 mg idursulfaasia*.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampulli sisältää 0,482 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

*Idursulfaasi on yhdistelmä-DNA-teknologialla pysyvässä ihmisen solulinjassa valmistettu tuote.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkkaasta hieman sameaan vaihteleva, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Elaprase on indisoitu Hunterin oireyhtymää sairastavien potilaiden pitkäaikaiseen hoitoon. (Mukopolysakkaridoosi II, MPS II)

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole tutkittu heterotsygoottisia naisia.

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä hoitoa tulee valvoa lääkäri tai muu terveydenhoidon ammattilainen, jolla on kokemusta potilaiden hoidosta, joilla on MPS II -sairaus tai muu perinnöllinen metabolinen sairaus.

Annostus

Elaprasen annostelussa käytetään 0,5 mg annosta painokiloa kohti joka viikko laskimoinfuusiona 3 tunnin kuluessa käyttämällä 0,2 mikrometrin in-line-suodatinta. Aikaa voidaan asteittain vähentää 1 tuntiin, jos infuusion liittyviä reaktioita ei havaita (ks. kohta 4.4).

Ks. kohdasta 6.6 käyttöohjeet.

Kotona annettavaa infuusiota voidaan harkita potilaille, joita on hoidettu klinikalla useita kuukausia ja jotka sietävät hyvin heille annettua infuusiota. Kotona annettava infuusio tulee antaa lääkärin tai muun hoitoalan ammattilaisen valvonnassa.

Eriyisryhmät

lääkärit potilaat

Yli 65-vuotiaista potilaista ei ole kliinistä kokemusta.

Munuaisten- tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten- tai maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kliinistä kokemusta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Annos lapsille ja nuorille on sama kuin aikuisten: 0,5 mg painokiloa kohti viikossa.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Vaikea tai hengenvaarallinen yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai mille tahansa kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle, jos yliherkkyys ei ole kontrolloitavissa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infuusioon liittyvät reaktiot

Idursulfaasilla hoidetuilla potilailla saattaa kehittyä infuusioon liittyviä reaktioita (ks. kohta 4.8). Kliinisten kokeiden aikana tavallisimmin esiintyneitä infuusioon liittyneitä reaktioita olivat ihoreaktiot (ihottuma, kutina, urtikaria), kuume, päänsärky, hypertensio ja punoitus. Infuusioon liittyvät reaktioita hoidettiin tai ne lievittyivät, kun infuusionopeutta laskettiin, infuusio keskeytettiin tai kun potilaalle annettiin lääkevalmisteita, esim. antihistamiineja, kuumetta alentavia lääkkeitä, matala-annoksisia kortikosteroideja (prednisoni ja metyyliprednisoloni), tai beeta-agonistisumutetta. Kukaan potilaista ei lopettanut hoitoa infuusioreaktion takia kliinisten tutkimusten aikana.

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa infuusio potilaille, joilla jo entuudestaan on vakava hengitystiesairaus. Näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti ja infuusio tulee antaa asianmukaisessa hoitopaikassa. Varovaisuutta tulee noudattaa tällaisten potilaiden hoidossa rajoittamalla antihistamiinien ja muiden sedatiivisten lääkevalmisteiden käyttöä tai huolellisesti tarkkaillen. CPAP-hoidon (jatkuva positiivinen hengitystiepaine) antaminen voi olla välttämätöntä joissakin tapauksissa.

Infuusion lykkäämistä tulisi harkita potilailla, joilla on akuutti kuumeinen hengitystiesairaus. Lisähappea käyttävillä potilailla tulee olla tämä hoito välittömästi saatavilla infuusion aikana infuusioon liittyvän reaktion varalta.

Anafylaktoidiset/anafylaktiset reaktiot

Anafylaktoidisia/anafylaktisia reaktioita, jotka voivat mahdollisesti olla hengenvaarallisia, on havaittu joillakin idursulfaasihoitoa saaneilla potilailla jopa useita vuosia hoidon aloittamisen jälkeen. Myöhään esiintyneitä oireita ja merkkejä anafylaktoidisista/anafylaktisista reaktioista on havaittu niinkin pitkään kuin 24 tuntia ensimmäisen reaktion jälkeen. Jos potilas saa anafylaktoidisen/anafylaktisen reaktion, tulee infuusio lopettaa välittömästi ja asianmukainen hoito sekä tarkkailu aloittaa. Ensiapuhoidon voimassa olevia lääketieteellisiä standardeja on noudatettava. Kliinisen tarkkailun pidentäminen saattaa olla tarpeen potilailla, joilla esiintyy vakavia tai jatkuvia anafylaktoidisia/anafylaktisia reaktioita. Potilaita, joilla on esiintynyt anafylaktoidisia/anafylaktisia reaktioita tulee hoitaa varoen kun idursulfaasia annostellaan uudelleen. Asianmukaisen koulutuksen saanut henkilökunta ja laitteet hätäelvytystä varten (epinefriini mukaan lukien) on oltava saatavissa infuusioiden aikana. Vaikea tai mahdollisesti hengenvaarallinen yliherkkyys on vasta-aiheista uudelleenaltistumiselle, jos yliherkkyys ei ole kontrolloitavissa (ks. kohta 4.3).

Potilaat, joilla on täydellisen deleetion/huomattavan uudelleenjärjestymän genotyyppi

Täydellisen deleetion/huomattavan uudelleenjärjestymän genotyyppin omaavat lapsipotilaat voivat suurella todennäköisyydellä kehittää vasta-aineita, myös neutraloivia vasta-aineita, vasteena idursulfaasialtistukselle. Tämän genotyyppin omaavilla potilailla on suurempi todennäköisyys saada infuusioon liittyviä haittataapantumia ja taipumus vaimentuneeseen vasteeseen, mikä voidaan arvioida virtsan glykosaminoglykaanien erityksen vähenemisen sekä maksan ja pernan koon perusteella

verrattuna potilaisiin, joilla on missense-geotyypin. Potilaiden hoito-ohjelmasta on päätettävä yksilöllisesti (ks. kohta 4.8).

Natrium

Tämä lääke sisältää natriumia 0,482 mmol (tai 11,1 mg) per injektio-pullo, joka vastaa 0,6 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Idursulfaasilla ei ole tehty muodollisia lääkevalmisteiden yhteisvaikutustutkimuksia.

Sellulaarisissa lysosomeissa tapahtuvan metabolian perusteella sytokromi P450-välitteiset interaktiot eivät ole todennäköisiä idursulfaasilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja idursulfaasin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi idursulfaasin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö idursulfaasi ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet idursulfaasin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko idursulfaasihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Urosrotilla tehdyissä lisääntymiseen liittyvissä tutkimuksissa ei todettu uroksen fertiliteettiin kohdistuvia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Idursulfaasilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Lähes kaikki haittavaikutukset, joita raportoitiin 32 potilaalla, joita hoidettiin 0,5 mg annoksella idursulfaasia kilogrammaa kohti viikossa 52 viikkoa kestäneessä faasin II/III lumekontrolloidussa TKT024-tutkimuksessa, olivat vakavuudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Yleisimpiä olivat infuusion liittyvät reaktiot, joista 202 todettiin 22:lla potilaalla 32:sta kaiken kaikkiaan 1580 infuusion jälkeen. Lumehoitoryhmässä raportoitiin 128 infuusion liittyvää reaktiota 21:llä potilaalla 32:sta kaiken kaikkiaan 1612 infuusion jälkeen. Koska useampi kuin yksi infuusion liittyvä reaktio on saattanut esiintyä minkä tahansa yksittäisen infuusion aikana, yllä olevat lukumäärät ovat todennäköisesti yliarvioituja todellisiin infuusioreaktioiden lukumääriin verrattuna. Lumeryhmässä infuusion liittyvät reaktiot olivat luonteeltaan ja vakavuudeltaan samanlaisia kuin tutkimuslääkehoitoa saaneiden ryhmässä. Yleisimpiä näistä infuusion liittyvistä reaktioista olivat ihoreaktiot (ihottuma, kutina, urtikaria ja eryteema), kuume, punastelu, hengityksen vinkuminen, hengenahdistus, päänsärky, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi ja rintakipu. Infuusion liittyvien reaktioiden lukumäärä väheni ajan mittaan hoitoa jatkettaessa.

Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1, ja tiedot on esitetty elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyys on esitetty seuraavasti: erittäin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) tai melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Yhdellä potilaalla esiintyvä yksi haittavaikutus määritellään yleiseksi ottaen huomioon hoidettujen potilaiden lukumäärä. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Pelkästään markkinoinnin jälkeiseltä ajalta raportoidut lääkkeen haittavaikutukset on myös sisällytetty taulukkoon esiintyvyyden luokkana ”tuntematon” (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Elapräsea saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen esiintyneet haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus (suositettu termi)			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				
				Anafylaktoidinen/ anafylaktinen reaktio
Hermosto				
	Päänsärky	Heitehuimaus, vapina		
Sydän				
		Syanoosi, rytmihäiriö, takykardia		
Verisuonisto				
	Punastelu	Hypertensio, hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
	Hengityksen vinkuminen, hengenahdistus	Hypoksia, bronkospasmi, yskä,	Tihentynyt hengitys	
Ruoansulatuselimistö				
	Vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, oksentelu	Turvonnut kieli, dyspepsia		
Iho ja ihonalainen kudos				
	Urtikaria, ihottuma, kutina, eryteema			
Luusto, lihakset ja sidekudos				
		Nivelkipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				
	Kuumeilu, rintakipu	Infuusiopaikan turvotus, kasvojen ödeema, perifeerinen ödeema		
Vammat ja myrkytykset				
	Infuusioon liittyvä reaktio			

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kaikki kliiniset tutkimukset mukaan lukien vakavia haittavaikutuksia raportoitiin kaikkiaan 5 potilaalla, jotka saivat 0,5 mg/kg viikossa tai joka toinen viikko. Neljällä potilaalla raportoitiin

hypoksinen tapahtuma yhden tai useamman infuusion aikana, jonka takia happihoito oli välttämätöntä 3 potilaalla, joilla jo entuudestaan oli vakava obstruktiivinen hengitystiesairaus (2 potilaalla oli jo entuudestaan trakeostomia). Vakavin tapahtuma esiintyi potilaalla, jolla oli kuumeinen hengitystiesairaus, ja siihen liittyi infuusion aikana hypoksiaa, joka aiheutti lyhyen kouristuskohtauksen. Neljäs potilas, jolla entuudestaan oli vähemmän vakava sairaus, parani spontaanisti pian sen jälkeen kun infuusion antaminen lopetettiin. Nämä tapahtumat eivät toistuneet seuraavien infuusioiden aikana, kun käytettiin hitaampaa infuusionopeutta ja annettiin ennen infuusiota lääkitystä, tavallisesti pieniannoksisia steroideja, antihistamiinia ja beeta-agonistisumutetta. Viidennellä potilaalla, jolla oli entuudestaan kardiopatia, diagnosoitiin tutkimuksen aikana sydänkammiooperäisiä rytmihäiriöitä ja keuhkoembolia.

Markkinoille tulon jälkeisiä anafylaktoidisia/anafylaktisia reaktioita on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Potilailla, joilla on täydellisen deleetion/huomattavan uudelleenjärjestymän genotyyppi, on suurempi todennäköisyys saada infuusioon liittyviä haittatapahtumia (ks. kohta 4.4).

Immunogeenisuus

Neljä tutkimusta (TKT008, TKT018, TKT024 and TKT024EXT) mukaan lukien, 53 potilaalla 107:sta (50 %) kehittyi anti-idursulfaasin IgG-vasta-aineita jossakin vaiheessa. Neutraloiva vasta-aine todettiin 26 potilaalla 107:sta (24 %).

TKT024/024EXT-tutkimuksista saatujen tietojen post-hoc immunogeenisuusanalyysissä 51 prosentilla (32/63) idursulfaasiannoksella 0,5 mg/kg viikoittain hoidetuista potilaista oli ainakin 1 verinäyte, josta oli todettu idursulfaasin vasta-aineita, ja 37 prosentilla (23/63) oli positiivinen vasta-ainetestä vähintään kolmella perättäisellä tutkimuskäynnillä. Kaksikymmentäyksi prosenttia (13/63) todettiin vähintään kerran positiiviseksi neutraloivien vasta-aineiden suhteen ja 13 prosentilla (8/63) oli positiivinen neutraloivien vasta-aineiden testi vähintään kolmella perättäisellä tutkimuskäynnillä.

Kliininen HGT-ELA-038-tutkimus arvioi immunogeenisuutta lapsilla, jotka olivat iältään 16 kuukautta – 7,5 vuotta. 53 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana 67,9 %:lla (19/28) potilaista todettiin idursulfaasin vasta-aineita vähintään yhdestä verinäytteestä, ja 57,1 % (16/28) potilaista olivat vasta-ainepositiivisia vähintään kolmella peräkkäisellä tutkimuskäynnillä. Neutraloivia vasta-aineita todettiin 54 %:lla potilaista vähintään kerran, ja puolella potilaista neutraloiva vasta-aineita todettiin vähintään kolmella peräkkäisellä tutkimuskäynnillä.

Kaikki potilaat, joilla oli täydellisen deleetion/huomattavan uudelleenjärjestymän genotyyppi, kehittivät vasta-aineita, ja suurella osalla heistä (7 potilasta 8:sta) neutraloivan vasta-aineen testi oli myös positiivinen vähintään kolmella perättäisellä kerralla. Kaikki lukukehyksen muutos/silmukointikohta-mutaation genotyypin omaavat potilaat kehittivät vasta-aineita, ja 4 potilaalla 6:sta oli myös positiivinen neutraloivan vasta-aineen testi vähintään kolmella perättäisellä tutkimuskäynnillä. Negatiivisen vasta-ainetestin omaavia potilaita löytyi pelkästään siitä genotyyppiryhmästä, jolla oli missense-mutaatio (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla raportoidut haittavaikutukset olivat yleisesti ottaen samanlaisia kuin aikuisilla raportoidut.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tietoa Elaprasen yliannostuksesta on rajallisesti. Näyttö viittaa siihen, että yliannostuksesta voi seurata joillekin potilaille anafylaktoidinen reaktio (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuskanavan ja metabolian hoitoon tarkoitetut lääkkeet – entsyymit, ATC-koodi: A16AB09

Vaikutusmekanismi

Hunterin oireyhtymä on lysosomaalisen entsyymin, iduronaatti-2-sulfataasin, riittämättömän määrän aiheuttama X-kromosomiin liittyvä sairaus. Iduronaatti-2-sulfataasi toimii glykosaminoglykaanien (GAG), dermataanisulfaatin- ja heparaanisulfaatin- hajotusaineenvaihdunnassa pilkkomalla oligosakkaridiin sitoutuneita sulfaattiosia. Koska Hunterin oireyhtymää sairastavilla iduronaatti-2-sulfataasi entsyymi puuttuu kokonaan tai se on vajainainen, glykosaminoglykaanit kerääntyvät soluihin progressiivisesti aiheuttaen solujen tukahtumista, organomegaliaa, kudostuhhoa ja elinjärjestelmän vajaatoimintaa.

Idursulfaasi on ihmisen solulinjassa tuotettu lysosomaalisen entsyymin, iduronaatti-2-sulfataasin, puhdistettu muoto, ja se tuottaa ihmisellä esiintyvän kaltaisen glykosylaation, mikä on analoginen luonnossa esiintyvälle entsyymille. Idursulfaasi erittyy 525 –aminohappoa sisältävän glykoproteiinin muodossa ja sisältää 8 N-glukosylaatiopaikkaa, joissa sijaitsee oligosakkaridiketjujen monimutkaisia yhdistelmiä, joiden mannoosipitoisuus on suuri. Idursulfaasin molekyylipaino on noin 76 kD.

Hunterin oireyhtymää sairastavien potilaiden hoitaminen laskimonsisäisellä idursulfaasilla mahdollistaa eksogeenisen entsyymin sisäänoton solujen lysososomeihin. Oligosakkaridiketjuissa jäljellä oleva mannoosi-6-fosfaatti (M6P) mahdollistaa entsyymin erityisen sitoutumisen M6P-reseptoreihin solun pinnalla ja aikaansaa entsyymin soluun oton, solunsisäisiin lysosomeihin kulkeutumisen ja kerääntyneiden GAG:ien sitä seuraavan kataboloitumisen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Elaprasen turvallisuus ja teho on osoitettu kolmessa kliinisessä tutkimuksessa: kaksi satunnaistettua lumelääkekontrolloitua tutkimusta (TKT008 ja TKT024) aikuisilla ja yli 5-vuotiailla lapsilla sekä yksi avoin turvallisuustutkimus (HGT-ELA-038) lapsilla, jotka olivat iältään 16 kuukaudesta 7,5 vuoteen.

Kaikkiaan 108 miespuolista Hunterin oireyhtymäpotilasta, joiden oireisto oli laajakirjainen, osallistui näihin kahteen satunnaistettuun, lumekontrolloituun kliiniseen tutkimukseen. Näistä 106 jatkoi hoidon saamista kahdessa avoimessa lisätutkimuksessa.

TKT024-tutkimus

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa 96 iältään 5-31-vuotiasta potilasta sai Elaprsea 0,5 mg/kg joka viikko (n=32) tai 0,5 mg/kg joka toinen viikko (n=32), tai lumetta (n=32). Tutkimus sisälsi potilaita, joilla oli dokumentoitu iduronaatti-2-sulfataasientsyymien aktiivisuuden puutos, FVC < 80 % viitearvosta ja vakavuuden hyvin vaihteleva tauti.

Primaarinen vaikutusten päätepiste oli kaksiosainen yhdistetty pistemäärä, joka perustui lähtöarvoista muuttuneiden arvojen summaan tutkimuksen loppuun saakka matkalla, joka käveltiin 6 minuutin aikana (6-minuutin kävelytesti tai 6MWT) kestävytyden mittana, ja FVC:n suhde viitearvoon (nopea vitaalikapasiteetti) keuhkojen toiminnan mittauksena. Tämä päätepiste erosi lumelääkkeeseen verrattuna merkittävästi potilailla, jotka saivat hoitoa viikoittain (p=0,0049).

Kliinistä hyötyä tutkittiin myös analysoimalla primaarisen päätepiirteen yhdistelmäpistemäärän yksittäisiä osia, FVC:n absoluuttisia muutoksia, virtsan GAG-tasojen muutoksia, maksan ja pernan tilavuutta, FEV₁-mittauksia, ja vasemman kammion lihassmassan (LVM) muutoksia. Tulokset esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2. Kliinisen avaintutkimuksen tulokset; annos 0,5 mg/kg viikossa (TKT024-tutkimus)

Loppukohde	52 viikon hoito 0,5 mg/kg joka viikko			
	Marginaalisesti painotettu (OM) keskiarvo (keskivirhe)		Keskimääräinen hoitoero lumeeseen verrattuna (keskivirhe)	P-arvo (lumeeseen verrattuna)
	Idursulfaasi	Lume		
Yhdistelmä (6MWT ja % 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
FVC % viitearvo	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
FVC absoluuttinen volyymi (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Virtsan GAG-tasot (µg GAG/mg kreatiniini)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
Maksan tilavuuden muutos %	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
Pernan tilavuuden muutos %	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Kaikkiaan 11 potilaalla 31:stä (36 %) joka viikko hoitoa saaneiden ryhmässä verrattuna lumeryhmän 5:een potilaaseen 31:stä (16 %) esiintyi FEV₁-arvojen nousua vähintään 0,2 l saakka tutkimuksen lopussa tai ennen loppua, osoituksena hengitysteiden obstruktion annokseen liittyvästä paranemisesta. Joka viikko hoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä tapahtui FEV₁-arvojen kliinisesti merkittävää 15 % keskimääräistä parantumista tutkimuksen loppuvaiheessa.

Virtsan GAG-tasot normalisoituivat viitevälin ylärajan tason alapuolelle (määritettynä 126,6 µg GAG/mg kreatiniinia) 50 %:lla potilaista, jotka saivat hoitoa joka viikko.

Tutkimuksen loppuun mennessä maksan tilavuus pieneni 80 %:lla (20 potilaalla) niistä joka viikko hoitoa saaneiden ryhmän 25 potilaasta, joiden maksan tilavuus oli normaalia suurempi lähtötilanteessa.

Niistä joka viikko hoitoa saaneiden ryhmän 9 potilaasta, joiden perna lähtötilanteessa oli normaalia suurempi, 3 potilaalla pernan tilavuus normalisoitui tutkimuksen loppuun mennessä.

Noin puolella joka viikko hoitoa saaneiden potilaiden ryhmästä (15 potilasta 32:sta; 47 %) oli lähtötilanteessa vasemman kammion hypertrofia, määritettynä LVM-indeksinä > 103 g/m². Näistä 6 potilaalla (40 %) LVM oli normalisoitunut tutkimuksen loppuun mennessä.

Kaikki potilaat saivat idursulfaasia kerran viikossa korkeintaan 3,2 vuoden ajan tämän tutkimuksen jatkotutkimuksessa (TKT024EXT).

Niillä potilailla, jotka alunperin satunnaistettiin saamaan idursulfaasia kerran viikossa TKT024-tutkimuksessa, keskimääräinen suurin kävelymatkan kasvu kuuden minuutin aikana esiintyi kuukaudella 20 ja keskimääräinen prosentuaalinen ennustettu FVC saavutti huippunsa kuukaudella 16.

Kaikilla potilailla todettiin tilastollisesti merkitsevää keskimääräistä kävelymatkan kasvua hoidon lähtötilanteesta (TKT024:n lähtötilanne TKT024:n idursulfaasipotilaille ja viikon 53 lähtötilanne TKT024:n lumelääkepotilaille) 6MWT-testissä useimpina testausajankohtina, jolloin huomattava keskimääräinen kasvu vaihteli välillä 13,7 m – 41,5 m (maksimi kuukaudella 20) ja prosentuaalinen kasvu välillä 6,4 % – 13,3 % (maksimi kuukaudella 24). Useimpina testausajankohtina alkuperäisessä TKT024-tutkimuksen viikoittaisessa hoitoryhmässä olleilla potilailla kävelymatka kasvoi suuremmassa määrin kuin kahden muun hoitoryhmän potilailla.

Kaikilla potilailla keskimääräinen prosentuaalinen ennustettu FVC oli kasvanut merkitsevästi kuukaudella 16, vaikkakin kuukauteen 36 mennessä, se oli samaa luokkaa lähtötilanteen kanssa.

Potilailla, joilla lähtötilanteessa oli kaikkein vakavin keuhkotoiminnan vajuus (mitattuna prosentteina ennustettua FVC:ta), oli taipumusta heikoimpaan arvojen paranemiseen.

Tilastollisesti merkitsevää absoluuttisessa FVC:n kasvua hoidon lähtötilanteesta havaittiin useimmilla käynneillä kaikkien hoitoryhmien ja kunkin aikaisemman TKT024-hoitoryhmän kohdalla. Keksimääräiset muutokset vaihtelivat 0,07 l:sta 0,31 l:aan ja prosentuaalinen muutos 6,3 %:sta 25,5 %:iin (maksimi kuukaudella 30). Keskimääräiset ja prosentuaaliset muutokset hoidon lähtötilanteesta olivat suurimmat TKT024-tutkimuksessa olleella potilasryhmällä, joka oli saanut viikottaisen annoksen kaikkina ajankohtina.

Viimeisellä käynnillä 21 potilaalla 31:stä TKT024:n viikoittaisessa ryhmässä, 24 potilaalla 32:stä TKT024:n joka toinen viikko hoitoa saavassa ryhmässä sekä 18 potilaalla 31:stä TKT024-lumelääkeryhmässä oli lopullinen normalisoitunut virtsan GAG-taso, joka oli normaalin ylärajan alapuolella. Muutokset virtsan GAG-tasoissa olivat varhaisimmat merkit kliinisestä paranemisesta idursulfaasihoidolla, ja suurimmat virtsan GAG-tason vähenemät havaittiin ensimmäisen neljän hoitokuukauden aikana kaikissa hoitoryhmissä; muutokset kuukausien 4 ja 36 välisenä aikana olivat pieniä. Mitä suurempi virtsan GAG-taso oli lähtötilanteessa, sitä mittavampi oli virtsan GAG-tason lasku idursulfaasihoidolla.

TKT024-tutkimuksen lopussa (viikolla 53) havaitut maksan ja pernan tilavuuden pientymiset säilyivät jatkotutkimuksen (TKT024EXT) aikana huolimatta siitä, mihin hoitoryhmään potilas oli määrätty. Maksan tilavuus normalisoitui kuukauteen 24 mennessä 73 %:lla (52:lla 71:stä) potilaista, jotka lähtötilanteessa kärsivät hepatomegaliasta. Lisäksi keskimääräinen maksan tilavuus pieneni melkein maksimimäärän kuukauteen 8 mennessä kaikilla aikaisemmin hoidetuilla potilailla, joilloin vähäistä kasvua havaittiin kuukaudella 36. Keskimääräistä maksan tilavuuden pienenemistä havaittiin iästä, taudin vakavuudesta, IgG-vasta-ainemäärästä tai neutroloivien vasta-aineiden määrästä huolimatta. Pernal tilavuus normalisoitui kuukausiin 12 ja 24 mennessä 9,7 %:lla splenomegaliasta kärsivillä potilailla TKT024-tutkimuksen viikoittaisessa ryhmässä.

Keskimääräinen sydämen LVM-indeksi pysyi vakaana 36 kuukauden idursulfaasihoidon aikana jokaisessa TKT024-tutkimuksen hoitoryhmässä.

TKT024- ja TKT024EXT-tutkimusten post-hoc immunogeenisuusanalyysissä (ks. kohta 4.8) potilailla osoitettiin olevan joko missense-mutaatio tai lukukehys / nonsense-mutaatio. Vasta-ainetila tai genotyyppi ei vaikuttanut maksan ja pernan koon pienenemiseen tai 6 minuutin kävelytestin aikana käveltyyn matkaan taikka nopean vitaalikapasiteetin (FVC) mittauksiin 105 viikon altistuksen jälkeen idursulfaasille. Potilailla, joilla oli positiivinen vasta-ainetesti, oli pienempi virtsan glykosaminoglykaanien erityksen vähenemä kuin niillä potilailla, joilla oli negatiivinen vasta-ainetesti. Vasta-aineen kehittymisen pitkäaikaisia vaikutuksia klinisiin lopputuloksiin ei ole varmistettu.

HGT-ELA-038-tutkimus

HGT-ELA-038 oli avoin, yhden tutkimushaaran monikeskustutkimus idursulfaasi-infuusioista Hunterin oireyhtymää sairastavilla pojilla, jotka olivat iältään 16 kuukautta – 7,5 vuotta.

Idursulfaasihoidon ansiosta virtsan glykosaminoglykaanien erityksen väheni enintään 60 % ja maksan ja pernan koko pieneni: tulokset ovat verrattavissa tutkimuksessa TKT024 havaittuihin tuloksiin. Vähenemät olivat ilmeisiä viikkoon 18 mennessä ja ne säilyivät viikolle 53. Potilailla, joille kehittyi korkea vasta-ainetiteri, esiintyi heikompi vaste idursulfaasille arvioituna virtsan glykosaminoglykaanien erityksen sekä maksan ja pernan koon perusteella.

Potilaiden genotyyppien analyysit tutkimuksessa HGT-ELA-038

Potilaat luokiteltiin seuraaviin ryhmiin: missense-mutaatio (13), täydellinen deleetio/huomattava uudelleenjärjestymä (8), ja lukukehyn muutos/silmukointikohta-mutaatio (5). Yksi potilas oli ilman luokkaa / häntä ei voitu luokitella.

Täydellisen deleetion / huomattavan uudelleenjärjestymän genotyyppi liitettiin kaikkein yleisimmin korkean vasta-ainetiterin ja neutroloivien vasta-aineiden kehittymiseen idursulfaasille, ja heillä

esiintyi todennäköisimmin vaimentunut vaste lääkevalmisteelle. Ei ollut kuitenkaan mahdollista ennustaa tarkalleen yksilöllistä kliinistä lopputulosta vasta-ainevasteen tai genotyypin perusteella.

Kliinistä tietoa, joka osoittaisi hoidosta saatavan hyötyä sairauden neurologisiin oireisiin ei ole olemassa.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Idursulfaasin soluunotto tapahtuu selektiivisten reseptori-välitteisten mekanismien avulla, joihin kuuluu sitoutuminen M6P-reseptoreihin. Solujen sisällä idursulfaasi sijaitsee solujen lysosomeissa, mikä rajoittaa proteiinin jakautumista. Idursulfaasin hajoaminen tapahtuu yleisesti tarkoin tunnettujen proteiinihydrolyysimekanismien kautta ja tuloksena on pieniä peptidejä ja aminohappoja. Munuaisten ja maksan vajaatoiminnan ei täten otaksuta vaikuttavan idursulfaasin farmakokinetiikkaan.

Tutkimuksissa TKT024 (tutkimushaara annoksella 0,5 mg/kg viikoittain) ja HGT-ELA-038 ensimmäisen infuusion aikana viikolla 1 mitatut farmakokineettiset parametrit on esitetty taulukossa 3 iän ja taulukossa 4 painon funktiona.

Taulukko 3. Farmakokineettiset parametrit viikolla 1 iän funktiona tutkimuksissa TKT024 ja HGT-ELA-038

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

Tutkimukseen TKT024 ja HGT-ELA-038 osallistuneet potilaat eroteltiin viiteen painoluokkaan taulukossa esitetyllä tavalla:

Taulukko 4. Farmakokineettiset parametrit viikolla 1 painon funktiona tutkimuksissa TKT024 ja HGT-ELA-038

Paino (kg)	<20 (n=17)	≥20 ja <30 (n=18)	≥30 ja <40 (n=9)	≥40 ja <50 (n=5)	≥50 (n=6)
C _{max} (µg/ml) Keskiarvo ± 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) Keskiarvo ± 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

Alhaisimman painon ryhmissä havaittiin suurempaa jakautumistilavuutta vakaassa tilassa (V_{ss}).

Kaiken kaikkiaan systeemisessä altistuksessa idursulfaasille tai idursulfaasin puhdistumassa ei esiintynyt mitään ilmeistä suuntausta iän tai painon perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annosten toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, lisääntymis- ja kehitystoksisuutta sekä miesten fertiilitettä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle.

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet suoria tai välillisiä haittavaikutuksia, jotka liittyvät raskauteen, sikiön/alkion kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen.

Eläinkokeissa on havaittu idursulfaasin erittymistä äidinmaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 20
Natriumkloridi
Dinatriumvetyfosfaatti, heptahydraatti (kaksiemäksinen)
Natriumdivetyfosfaatti, monohydraatti (yksiemäksinen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta
Kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius käytön aikana on osoitettu 8 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa.

Laimennuksen jälkeen

Laimennettu liuos tulee mikrobiologisista turvallisuussyistä käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat käytön aikana ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden tule ylittää 24 tuntia 2 - 8 °C lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 - 8 °C)

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoiko (pakkauskoiko)

5 ml injektioipullo (tyypin I lasista valmistettu), johon kuuluu tulppa (fluororesiinillä päällystetty butyylikumitulppa), yksi-osainen suljin ja sininen repäisykorkki. Jokainen injektioipullo sisältää 3 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten.

1, 4 tai 10 injektioipulloa sisältävät pakkaukset. Kaikkia pakkauskoikoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jokainen Elapraxe-injektioipullo on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön ja sisältää 6 mg idursulfaasia 3 ml:ssa liuosta. Elapraxe on laskimonsisäiseen infuusioon tarkoitettu liuos ja se tulee laimentaa natriumkloridiliuokseen 9 mg/ml (0,9 %) infuusiota varten ennen annostelua. Suositellaan, että infuusion kokonaismäärä annetaan käyttämällä 0,2 mikrometrin in-line-suodatinta. Elapraxen kanssa ei saa infusoida muita lääkevalmisteita samalla infuusioletkulla.

- Laimennettavien injektioipullojen lukumäärä on määritettävä yksittäisen potilaan painon ja suositetun 0,5 mg/kg annoksen mukaan.
- Liuosta ei saa käyttää, jos injektioipulloissa olevan liuoksen väri on muuttunut tai jos siinä on hiukkasia. Liuosta ei saa ravistaa.
- Laskettu määrä Elapraxea on vedettävä asianmukaisesta lukumäärästä injektioipulloja.
- Koko tarvittava määrä Elapraxea on laimennettava 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta infuusiota varten. Huolellisuutta on noudatettava valmisteltujen liuosten steriiliyden varmistamiseksi, sillä Elapraxe ei sisällä mitään säilöntä- tai bakteeriostaattista ainetta; aseptista tekniikkaa tulee noudattaa. Laimentamisen jälkeen liuos tulee varovasti sekoittaa, mutta ei ravistella.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/365/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08. tammikuuta 2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09. syyskuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
USA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlanti

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c Artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Erityinen velvoite 1 – Hunterin oireyhtymää koskeva tulosselvitys (HOS): käytettävissä olevat tiedot ja päivitykset tullaan antamaan vuotuisten uudelleenarviointien yhteydessä.	31. maaliskuuta joka vuosi
Erityinen velvoite 5 – Seuraavien pitkäaikaisten kliinisten lopputapahtumien arviointi ensisijaisesti HOS'in avulla. Nämä tiedot arvioidaan uudelleen vuosittain ja tulokset raportoidaan ja käsitellään vuosittain uudelleenarviointien yhteydessä. - Arvio pitkäaikaisesta pulmonaalisesta sairastuvuudesta (esim. infektioiden esiintyminen, keuhkojen toiminnan status) ja kuolleisuudesta - Arvio pitkäaikaisesta kardiovaskulaarisesta sairastuvuudesta (esim. tapahtumien esiintyminen ja kaikukardiografiaa koskevat tiedot, mikäli käytettävissä) ja kuolleisuudesta - Arvio virtsan GAG-erityksen pitkäaikaisista kuvioista - Arvio pitkäaikaisista vasta-ainetasoista, isotyypeistä ja korrelaatiosta muihin hoitoparametreihin	31. maaliskuuta joka vuosi

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Elaprase 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
idursulfaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 6 mg idursulfaasia. Yksi ml sisältää 2 mg idursulfaasia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Polysorbaatti 20
Natriumkloridi
Dinatriumvetyfosfaatti, heptahydraatti
Natriumdivetyfosfaatti, monohydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

3 ml

4 x 3 ml

10 x 3 ml

6 mg/3 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ainoastaan kertakäyttöön
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätä

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Elaprase 2 mg/ml steriili konsentraatti
idursulfaasi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

6 mg/3 ml

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Elaprased 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten idursulfaasi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Elaprased on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Elapraseda
3. Miten Elapraseda käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Elaprasen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Elaprased on ja mihin sitä käytetään

Elapraseda käytetään entsyymien korvaushoitona lapsilla ja aikuisilla Hunterin oireyhtymän (mukopolysakkaridoosi II) hoidossa, kun kehon entsyymien iduronaatti-2-sulfataasitaso on normaalia alempi. Se auttaa sairauden oireiden paranemisesta. Jos kärsit Hunterin oireyhtymästä, glykosaminoglykaani-niminen hiilihydraatti, joka yleensä hajoaa elimistössä, ei pilkkoudukaan ja kerääntyy hitaasti eri soluihin elimistössä aiheuttaen solujen toiminnan häiriintymistä. Tämä puolestaan aiheuttaa useiden kehossasi olevien elinten ongelmia, jotka voivat johtaa kudosten tuhoutumisen sekä elimen häiriöihin ja vajaatoimintaan. Tyypillisiä elimiä, joihin glykosaminoglykaani voi kerääntyä, ovat perna, maksa, keuhkot, sydän ja sidekudos. Joillakin potilailla glykosaminoglykaania kertyy myös aivoihin. Elaprased sisältää idursulfaasi-nimistä vaikuttava ainetta, joka toimii korvaamalla entsyymien, jonka pitoisuus on vähäinen, ja hajottaa näin kyseisen hiilihydraatin soluissa, joihin tauti vaikuttaa.

Entsyymikorvaushoito annetaan yleensä pitkäaikaisena hoitona.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Elapraseda

Älä käytä Elapraseda

- jos sinulle on ilmaantunut vaikeita tai mahdollisesti hengenvaarallisia allergistyyppisiä reaktioita idursulfaasille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) eikä niitä voida kontrolloida asianmukaisella lääketieteellisellä hoidolla.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä.

Jos Sinua hoidetaan Elaprasella, Sinulla voi esiintyä haittavaikutuksia infuusion aikana tai sen jälkeen (ks. Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset). Yleisimmin esiintyviä oireita ovat kutina, ihottuma, nokkosihottuma, kuume, päänsärky, kohonnut verenpaine ja punoitus. Useimmiten Sinulle voidaan kuitenkin antaa tätä lääkettä näistä oireista huolimatta. Jos Sinulle ilmaantuu allerginen haittavaikutus tämän lääkkeen annostelun jälkeen, Sinun tulee ottaa yhteys lääkäriisi välittömästi. Sinulle saatetaan antaa lisälääkitystä, esim. antihistamiineja ja kortikosteroideja, joko allergistyyppisten reaktioiden hoitamiseksi tai auttamaan niiden ehkäisemisessä.

Jos Sinulla esiintyy vakavia allergisia reaktioita, lääkäri lopettaa infuusion välittömästi ja aloittaa Sinulle sopivan hoidon. Sinun on ehkä välttämätöntä jäädä sairaalaan.

Genotyyppi (perimätyyppi eli ihmissolun kaikkien aktiivisten geenien kokonaisuus, joka määrittää ihmisen yksilölliset ominaisuudet) luonne saattaa vaikuttaa tällä lääkkeellä saatavaan hoitovasteeseen sekä vasta-aineiden kehittymisen ja infuusioon liittyvien haittatapahtumien riskiin. Yksittäisissä tapauksissa elimistössä saattaa muodostua ns. neutraloivia vasta-aineita, jotka saattavat heikentää Elaprasen aktiivisuutta ja elimistön vastetta sille. Vasta-aineiden muodostumisen pitkäaikaisia vaikutuksia hoitovasteeseen ei ole vahvistettu. Kysy lisätietoja lääkäriltä.

Tietojen kirjaaminen

Terveydenhuollon ammattilaisen pitää merkitä annetun tuotteen nimi ja eränumero selkeästi muistiin biologisen lääkevalmisteen jäljitettävyyden parantamiseksi. Keskustele terveydenhuollon ammattilaisen kanssa, jos olet epävarma.

Muut lääkevalmisteet ja Elaprased

Tämän lääkkeen ja muiden lääkkeiden välisiä interaktioita ei ole tiedossa.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Elaprased sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 11,1 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektio-pullo. Tämä vastaa 0,6 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Elapraseda käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Sinulle annetaan tätä lääkettä ainoastaan Hunterin oireyhtymään tai muihin aineenvaihduntasairauksiin perehtyneen lääkärin tai sairaanhoitajan valvonnassa.

Suositteltu annos on 0,5 mg (puolen milligramman) infuusio jokaista painokiloa kohti.

Elaprasedi täytyy laimentaa 9 mg/millilitraan (0,9 %) natriumkloridiliuosta infuusiota varten ennen käyttöä. Laimennuksen jälkeen tämä lääke annetaan laskimoon (tiputuksena). Infuusio kestää normaalisti 1 – 3 tuntia ja se annetaan joka viikko.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lapsille ja nuorille suositeltu annos on sama kuin aikuisille suositeltu annos.

Jos käytät enemmän Elaprasediä kuin sinun pitäisi

Jos saat yliannostuksen tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

Jos unohdat käyttää Elaprasediä

Jos Elaprasedi-infuusio on jäänyt Sinulle antamatta, ota yhteys lääkäriisi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia ja liittyvät infuusioon, mutta jotkut haittavaikutukset voivat kuitenkin olla vakavia. Ajan myötä tällaisten infuusioon liittyvien reaktioiden määrä vähenee.

Jos sinulla esiintyy hengitysvaikeuksia, joihin liittyy tai ei liity sinertävä iho, kerro siitä välittömästi lääkärillesi ja mene heti lääkärinhoitoon.

Erittäin yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä) ovat:

- päänsärky
- punastelu (punaisuus)
- hengenahdistus, vinkuminen
- vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, toistuvat ja/tai löysät ulosteet
- rintakipu
- nokkosihottuma, ihottuma, kutina, ihon punaisuus
- kuume
- infuusioon liittyvä reaktio (katso kohta ”Varoitukset ja varotoimet”)

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä) ovat:

- heitehuimaus, vapina
- nopea sydämen syke, epätasainen sydämen syke, sinertävä iho
- verenpaineen nousu, verenpaineen lasku
- hengitysvaikeudet, yskä, alhaiset happipitoisuudet veressä
- kielen turvotus, ruuansulatusvaivat
- nivelkivut
- infuusiopaikan turvotus, raajojen turvotus, kasvojen turvotus

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta) ovat:

- nopeutunut hengitys

Haittavaikutukset, joiden yleisyyttä ei tunneta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- vakavat allergiset reaktiot

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Elaprasen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C)

Ei saa jäätyä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset että sen väri on muuttunut tai siinä on hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Elaprased sisältää

Vaikuttava aine on idursulfaasi, joka on yksi ihmisen entsyymiin, iduronaatti-2-sulfataasin, muoto. Idursulfaasi on kehitetty ihmisen solulinjassa geeniteknologiaa käyttämällä (siihen kuuluu geneettisen tiedon sisällyttäminen ihmisen soluihin laboratoriossa, millä sitten tuotetaan haluttu valmiste).

Yksi Elaprased-injektiopullo sisältää 6 mg idursulfaasia. Yksi ml sisältää 2 mg idursulfaasia.

Muut aineet ovat polysorbaatti 20, natriumkloridi, dinatriumvetyfosfaatti (heptahydraatti, kaksimäksinen), natriumdivetyfosfaatti (monohydraatti, yksimäksinen) ja injektionesteisiin käytettävä vesi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tämä lääke on infuusiokonsentraatti liuosta varten. Se toimitetaan injeksiopullossa kirkkaasta hieman sameaan vaihtelevana värittömänä liuoksena.

Yksi injeksiopullo sisältää 3 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

Elaprased toimitetaan 1, 4 tai 10 injeksiopullosa sisältävissä pakkausissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlanti

Valmistaja

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlanti

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käyttö-, käsittely- sekä hävittämisohjeet

1. Laske annosteltava annos ja tarvittavien Elaprase-injektiopullojen lukumäärä.
2. Laimenna koko tarvittava määrä Elaprase- infuusiokonsentraattia 100 millilitraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta. Suosittelaa, että infuusion kokonaismäärä annetaan käyttämällä 0,2 mikrometrin in-line-suodatinta. Huolellisuutta on noudatettava valmisteltujen liuosten steriiliyden varmistamiseksi, sillä Elaprase ei sisällä mitään säilöntä- tai bakteeriosaattista ainetta; aseptista tekniikkaa tulee noudattaa. Laimentamisen jälkeen liuos tulee varovasti sekoittaa, mutta ei ravistella.
3. Liuos on tarkistettava visuaalisesti ennen annostelua ettei siinä ole hiukkasia ja ettei sen väri ole muuttunut. Älä ravista.
4. Suositeltavaa on aloittaa annostelu mahdollisimman nopeasti laimentamisen jälkeen. Laimennetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on todistettu kestävän 8 tuntia 25 °C lämpötilassa.
5. Älä infusoi Elapraseda samanaikaisesti samassa infuusioletkussa muiden lääkevalmisteiden kanssa.
6. Ainoastaan kertakäyttöön. Jäljelle jäänyt tuote tai jättemateriaali tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.