

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Elaprase 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 6 mg af ídúrsúlfasa. Hver ml inniheldur 2 mg af ídúrsúlfasa*.

Hjálparefni með þekkta verkun.

Hvert hettuglas inniheldur 0,482 mmól af natríumi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

* ídúrsúlfasi er framleiddur með raðbrigða DNA tækni í samfelldri frumulínu úr mönnum.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær til örlítið ópalleit, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Elaprase er ætlað til langtíma meðferðar sjúklinga með slímfljölsykrukvilla II (Hunter heilkenni, Mucopolysaccharidosis II – MPS II).

Arfblendnar konur voru ekki rannsakaðar í klínískum prófunum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Yfirumsjón með þessari meðferð skal vera í höndum læknis eða annars heilbrigðisfagfólks sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með slímfljölsykrukvilla II eða aðrar arfgengar efnaskiptaraskanir.

Skammtar

Elaprase er gefið í skammtinum 0,5 mg/kg líkamsþyngdar með vikulegu innrennsli í bláæð á 3 klst., sem smám saman má stytta í 1 klst., ef engin innrennslistengd viðbrögð koma fram (sjá kafla 4.4).

Sjá notkunarleiðbeiningar í kafla 6.6.

Íhuga má að gefa innrennsli heima fyrir ef sjúklingar hafa fengið nokkurra mánaða meðferð á læknastöð og þola innrennslið vel. Innrennsli heima fyrir skal fara fram undir eftirliti læknis eða annars heilbrigðisstarfsfólks.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Skammturinn fyrir börn og unglinga er sá sami og fyrir fullorðna, 0,5 mg/kg líkamsþyngdar vikulega.

Lyfjagjöf

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Alvarlegt eða lífshættulegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 ef ekki er unnt hafa hemil á ofnæminu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Innrennslistengd viðbrögð

Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með ídúrsúlfasa geta fengið innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4.8). Meðan á klínískum prófunum stóð voru algengustu innrennslistengdu viðbrögðin m.a. viðbrögð í húð (útbrot, kláði, ofsakláði), sótthiti, höfuðverkur, háþrýstingur og hitaroði.

Innrennslistengd viðbrögð voru meðhöndluð eða úr þeim bætt með því að hægja á innrennslishraða, rjúfa innrennslið eða gefa lyf á borð við andhistamín, hitalækkandi lyf, lágskammta barkstera (prednisón og metýlprednisólón), eða betaörva til innöndunar. Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna innrennsliðviðbragðs meðan á klínískum rannsóknum stóð.

Gæta ber sérstakrar varúðar þegar innrennsli er gefið sjúklingum með alvarlegan undirliggjandi loftvegásjúkdóm. Fylgjast ber náið með slíkum sjúklingum og gefa þeim innrennslið við viðeigandi klínískar aðstæður. Nauðsynlegt er að gæta varúðar við umsjón og meðferð þessara sjúklinga með því að takmarka, eða fylgjast vandlega með, notkun andhistamína og annarra róandi lyfja. Nauðsynlegt kann að vera að beita jákvæðum loftvegaprýstingi í sumum tilvikum.

Rétt er að íhuga að fresta innrennslinu hjá sjúklingum sem haldir eru bráðum öndunarfærásjúkdómi með sótthita. Sjúklingar sem notast við súrefnisgjöf skulu hafa þá meðferð tiltæka meðan á innrennsli stendur, ef fram koma innrennslistengd viðbrögð.

Bráðaofnæmislík / bráðaofnæmisviðbrögð

Vart hefur orðið við bráðaofnæmislík / bráðaofnæmisviðbrögð, sem gætu verið lífshættuleg, hjá sumum sjúklingum sem hljóta meðferð með ídúrsúlfasa allt að nokkrum árum eftir að meðferð er hafin. Fram hafa komið síðkomin einkenni um bráðaofnæmislík / bráðaofnæmisviðbrögð allt að 24 klst. eftir að upphafleg einkenni um slík viðbrögð koma fram. Ef vart verður við bráðaofnæmislík / bráðaofnæmisviðbrögð ber að rjúfa innrennslið þegar í stað og hefja viðeigandi meðferð og eftirlit. Fylgja ber nógildandi læknisfræðistöðlum um bráðameðferð. Sjúklingar sem fá alvarleg eða óviðráðanleg bráðaofnæmislík / bráðaofnæmisviðbrögð gætu þurft á langvarandi klínísku eftirliti að halda. Meðhöndla ber sjúklinga sem fengið hafa bráðaofnæmislík / bráðaofnæmisviðbrögð með varúð þegar ídúrsúlfasi er gefinn á ný og þá þarf starfsfólk með viðeigandi þjálfun og búnaður til bráðaendurlífgunar (þ.m.t. adrenalín) að vera til staðar meðan á innrennsli stendur. Alvarlegt eða hugsanlega lífshættulegt ofnæmi er frábending gegn endurtekinni notkun, ef ekki er unnt að hafa hemil á ofnæminu (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með arfgerð með algerri úrfellingu/stórfelldri endurröðun

Hjá sjúklingum á barnaldri með arfgerð með algerri úrfellingu/stórfelldri endurröðun eru miklar líkur á myndun mótefna, þ.m.t. hlutleysandi mótefna, sem svörun við útsetningu fyrir ídúrsúlfasa.

Sjúklingar með þessa arfgerð hafa meiri líkur á að fá innrennslistengdar aukaverkanir og sýna gjarnan dempaða svörun þegar miðað er við minnkun á útskilnaði glýkósamínóglýkana í þvagi, lifrarstærð og

miltisrúmmál samanborið við sjúklinga með arfgerð með mislestursbreytingu. Nauðsynlegt er að ákvarða meðferð sjúklinga einstaklingsbundið (sjá kafla 4.8).

Natríum

Lyfið inniheldur 0,482 mmól af natríum (eða 11,1 mg) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,6% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnunni (WHO).

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á lyfjamilliverkunum við notkun ídúrsúlfasa.

Miðað við umbrot ídúrsúlfasa í leysikornum frumna, er hann ekki líklegur til að verða fyrir milliverkunum sem miðlað er af cýtókrómi P450.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ídúrsúlfasa á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun ídúrsúlfasa á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort ídúrsúlfasi skilst út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar hjá dýrum sýna að ídúrsúlfasi skilst út í móðurmjólki (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með ídúrsúlfasa.

Frjósemi

Í æxlunarrannsóknum á karlkyns rottum komu ekki fram nein áhrif á frjósemi karldýra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ídúrsúlfasi hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá þeim 32 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru vikulega með 0,5 mg/kg af ídúrsúlfasa í 52 vikna II./III. stigs TKT024 rannsókn með samanburði við lyfleysu voru nánast allar vægar til miðlungi alvarlegar. Algengust voru innrennslistengd viðbrögð, en tilkynnt var um 202 viðbrögð af því tagi hjá 22 af 32 sjúklingum eftir innrennslistengd í samtals 1580 skipti. Hjá hópnum sem meðhöndlaður var með lyfleysu var tilkynnt um 128 innrennslistengd viðbrögð hjá 21 af 32 sjúklingum eftir innrennslistengd í samtals 1612 skipti. Þar sem innrennslistengd viðbrögð geta hafa verið fleiri en eitt meðan á einni innrennslistengdu stóð er líklegt að í framangreindum tölum sé raunverulegt nýgengi innrennslistengdra viðbragða ofáætlað. Tengd viðbrögð hjá hópnum sem fékk lyfleysu voru svipuð hvað eðli og alvarleika áhrærir og þau sem fram komu hjá hópnum sem fékk virka meðferð. Algengust þessara innrennslistengdu viðbragða voru m.a. viðbrögð í húð (útbrot, kláði, ofsakláði og roðapot), sótthiti, hitaröði, önghljóð, mæði, höfuðverkur, uppköst, kviðverkur, ógleði og brjóstverkur. Tíðni innrennslistengdra viðbragða minnkaði með tímanum eftir því sem meðferðinni vatt fram.

Tafla með upptalningu á aukaverkunum

Aukaverkanir eru taldar upp í töflu 1 og upplýsingarnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkarnir eru mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), eða sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Aukaverkun sem kom fram hjá stökum sjúklingi er skilgreind sem algeng í ljósi þess fjölda sjúklinga sem hlaut meðferð. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkanir sem einungis hefur verið tilkynnt um eftir markaðssetningu eru einnig teknar með í töflunni og tíðni þeirra er flokkuð sem „ekki þekkt“ (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Elapraxe.

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun (kjörhugtök)			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi				
				Bráðaofnæmislikt / bráðaofnæmisviðbragð
Taugakerfi				
	Höfuðverkur	Sundl, skjálfti		
Hjarta				
		Blámi, takttruflun, hraðtaktur		
Æðar				
	Hitaróði	Háþrýstingur, lágþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				
	Öngljóð, mæði	Vefildisskortur, berkjukrampi, hósti	Hraðöndun	
Meltingarfæri				
	Kviðverkur, ógleði, niðurgangur, uppköst	Þroti í tungu, meltingartruflun		
Húð og undirhúð				
	Ofsakláði, útbrot, kláði, roðapöt			
Stoðkerfi og stoðvefur				
		Liðverkir		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
	Sótthiti, brjóstverkur	Þroti á innrennslisstað, andlitsbjúgur, útlægur búgur		
Áverkar og eitranir				
	Innrennslitengt viðbragð			

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í klínískum rannsóknum var tilkynnt um alvarlegar aukaverkanir hjá alls 5 sjúklingum sem fengu 0,5 mg/kg vikulega eða aðra hverja viku. Fjórir sjúklingar fundu fyrir súrefnisskortum í einni eða fleiri innrennslislotum og grípa þurfti til súrefnismeðferðar hjá þremur sjúklinganna sem haldnir voru alvarlegum undirliggjandi teppusjúkdómi í loftvegum (tveir þeirra voru fyrir með barkarauf). Alvarlegasta tilvikið kom fram hjá sjúklingi með öndunarfærasjúkdóm með sótthita og var tengt vefildisskortum meðan á innrennslinu stóð sem leiddi til stutts flogakasts. Hjá fjórða sjúklingnum, sem ekki var haldinn eins alvarlegum undirliggjandi sjúkdómi, höðnuðu einkennin sjálfkrafa stuttu eftir að innrennslíð var rofið. Þessar verkanir endurtóku sig ekki í síðari innrennslislotum þar sem dregið var úr hraða innrennslisins og gefin voru lyf áður en innrennslíð var hafið, venjulega lágskammta sterar, andhistamín og betaörvar til innöndunar. Fimmsti sjúklingurinn, sem fyrir var haldinn

hjärtavöðvasjúkdómi, greindist með aukaslög frá slegli (ventricular premature complexes, VPC) og lungnablóðrek meðan á rannsókninni stóð.

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmislík / bráðaofnæmisviðbrögð eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með arfgerð með algerri úrfellingu/stórfelldri endurröðun hafa meiri líkur á að fá innrennslistengdar aukaverkanir (sjá kafla 4.4).

Ónæmingargeta

Í 4 klínískum rannsóknum (TKT008, TKT018, TKT024 og TKT024EXT) mynduðu 53/107 sjúklingum (50%) IgG mótefni gegn ídúrsúlfasa einhvern tíma á tímabilinu. Í heildina var hlutfall þeirra sjúklinga sem myndaði hlutleysandi mótefni 26/107 (24%).

Í eftirgreiningu á ónæmingargetu þar sem notaðar voru upplýsingar úr TKT024/024EXT-rannsóknunum mældist 51% sjúklinga (32/63) sem fengu meðferð með 0,5 mg/kg af ídúrsúlfasa á viku að minnsta kosti með 1 blóðsýni jákvætt fyrir mótefnum gegn ídúrsúlfasa og 37% (23/63) mældust jákvæðir fyrir mótefnum í að minnsta kosti 3 rannsóknarheimsóknum í röð. Tuttugu og eitt prósent sjúklinga (13/63) mældust jákvæðir fyrir hlutleysandi mótefnum í að minnsta kosti eitt skipti og 13% (8/63) þeirra mældust jákvæðir fyrir hlutleysandi mótefnum í að minnsta kosti 3 rannsóknarheimsóknum í röð.

Í klínísku rannsókninni HGT-ELA-038 var metin ónæmingargeta hjá börnum á aldrinum 16 mánaða til 7,5 ára. Í 53 vikna rannsókninni voru 67,9% sjúklinga (19 af 28) með að minnsta kosti eitt blóðsýni sem mældist jákvætt fyrir mótefnum gegn ídúrsúlfasa og 57,1% (16 af 28) mældust jákvæð fyrir mótefnum í að minnsta kosti þremur rannsóknarheimsóknum í röð. Fimmtíu og fjögur prósent sjúklinga mældust jákvæð fyrir hlutleysandi mótefnum í að minnsta kosti eitt skipti og helmingur sjúklinga mældist jákvæður fyrir hlutleysandi mótefnum í að minnsta kosti 3 rannsóknarheimsóknum í röð.

Allir sjúklingar með arfgerð með algerri úrfellingu/stórfelldri endurröðun mynduðu mótefni og meirihluti þeirra (7/8) mældist jafnframt jákvæður fyrir hlutleysandi mótefnum í að minnsta kosti 3 skipti í röð. Allir sjúklingar með arfgerð með lesrammahliðrunar-/splæsisetstökkbreytingu mynduðu mótefni og 4/6 mældust jafnframt jákvæðir fyrir hlutleysandi mótefnum í að minnsta kosti 3 rannsóknarheimsóknum í röð. Mótefnaneikvæðir sjúklingar fundust eingöngu í arfgerðarhópnum með mislestursbreytingu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá börnum voru almennt svipaðar þeim sem tilkynnt var um hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun Elapraxe. Gögn benda til þess að bráðaofnæmislík viðbrögð vegna ofskömmunar geta komið fram hjá sumum sjúklingum (sjá kafla 4.3 og 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf – hvatar (ensím), ATC-flokkur: A16AB09.

Verkunarháttur

Slím fjölsykrukvilli II er X-tengdur sjúkdómur sem orsakast af ófullnægjandi gildum af leysikornaensíminu ídúronat-2-súlfatasa. Hlutverk ídúronat-2-súlfatasa er að sundra glýkósamínóglýkónunum (GAG) dermatan súlfati og heparan súlfati með því að kljúfa ólígósakkariðtengdu súlfathlutana. Vegna þess að ensímið ídúronat-2-súlfatasa vantar, eða of lítið magn er af því, hjá sjúklingum með slím sykrukvilla II safnast glýkósamínóglýkón í vaxandi mæli fyrir í frumunum og leiða til að frumur tútna út, ofvaxtar innýfla, vefjaeyðileggingar og starfstruflunar líffærakerfa.

Ídúrsúlfasi er hreinsuð gerð af leysikornaensíminu ídúronat-2-súlfatasa og er framleiddur í frumulínu úr mönnum til að tryggja að glýkósýleringarmynstrið sé það sama og hjá mönnum. Hann er því hliðstæður því ensími sem fyrir hendi er við náttúrulegar aðstæður. Ídúrsúlfasi er seyttur sem 525 amínósýra glýkóprótein með 8 N-tengdum glýkósýleringarstöðum þar sem sitja ólígósakkariðkeðjur sem eru flóknar, blendnar og mannósaríkar að gerð. Sameindþyngd ídúrsúlfasa er u.þ.b. 76 kD.

Þegar sjúklingar með slím fjölsykrukvilla II eru meðhöndlaðir með ídúrsúlfasa í bláæð fær líkaminn utanaðkomandi ensím sem leysikornin í frumunum geta tekið upp. Leifar af mannósa-6-fosfati (M6P) á ólígósakkariðkeðjunum gerir ensíminu kleift að bindast sértækt við M6P viðtaka á frumuyfirborðinu, sem leiðir til þess að ensímið er tekið inn í frumurnar, beinist þar að leysikornunum og veldur í kjölfarið sundrun á uppsöfnuðum glýkósamínóglýkónum (GAG).

Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun Elapraxe í þremur klínískum rannsóknum: tveimur slembiröðuðum, klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (TKT008 og TKT024) hjá fullorðnum og börnum eldri en 5 ára og einni opinni öryggisrannsókn (HGT-ELA-038) hjá börnum á aldrinum 16 mánaða til 7,5 ára.

Alls 108 karlkyns sjúklingar með slím fjölsykrukvilla II og fjölbreytt einkenni voru skráðir til þátttöku í tveimur, slembiröðuðu, klínísku rannsóknum með samanburði við lyfleysu, 106 héldu meðferð áfram í tveimur opnum framhaldsrannsóknum.

Rannsókn TKT024

Í 52 vikna slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu fengu 96 sjúklingar á aldrinum 5 til 31 árs Elapraxe 0,5 mg/kg vikulega (n=32) eða 0,5 mg/kg aðra hverja viku (n=32) eða lyfleysu (n=32). Meðal þátttakenda í rannsókninni voru sjúklingar með staðfestan skort á ensím virkni ídúronat-2-súlfatasa, hámarks öndunarrýmd (FVC) <80% af því sem eðlilegt telst, og með sjúkdóminn á mjög misalvarlegu stigi.

Meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á virkni lyfsins var tvíþætt samsett einkunn byggð á samanlögðum gildum sem sýna breytinguna frá upphafi til loka rannsóknarinnar á fjarlægðinni sem gengin er á sex mínútum (6 mínútna göngupróf, skammstafað 6MWT) til að meta þol og breytinguna frá upphafi til loka rannsóknarinnar á þvingaðri öndunarrýmd (FVC) sem hlutfall af því sem eðlilegt telst til að meta lungnastarfsemi. Umtalsverður mismunur var á þessum endapunkti milli sjúklinga sem meðhöndlaðir voru vikulega (p=0,0049) og þeirra sem fengu lyfleysu.

Frekari greiningar á klínískri gagnsemi lyfsins voru gerðar á einstökum þáttum samanlögðu einkunnarinnar sem var meginendapunktur rannsóknarinnar, þ.e. raunbreytingum á hámarks öndunarrýmd (FVC), breytingum á gildum glýkósamínóglýkana (GAG) í þvagi, rúmmáli lifrar og

milta, mælingum á hámarks útöndunarrúmmáli á 1 sekúndu (FEV₁) og breytingum á massa vinstri slegils (LVM). Niðurstöðurnar eru settar fram í töflu 2.

Tafla 2. Niðurstöður úr klínískri lykilrannsókn á 0,5 mg/kg á viku (rannsókn TKT024).

Endapunktur	52 meðferðarvikur 0,5 mg/kg vikulega			
	Jaðarvegið (raunjaðar: OM) meðaltal (staðalvilla: SE)		Meðalmismunur á meðferð samanborið við lyfleysu (SE)	P-gildi (Samanborið við lyfleysu)
	Ídúrsúlfasi	Lyfleysa		
Samanlögð einkunn (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
% af eðlilegu FVC	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
Mælt FVC rúmmál (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
GAG-gildi í þvagi (µg GAG/mg kreatínín)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% breyting á rúmmáli lifrar	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% breyting á rúmmáli milta	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Hjá alls 11 af 31 sjúklingum (36%) í hópnum sem fékk vikulega meðferð, samanborið við 5 af 31 sjúklingum (16%) í lyfleysuhópnum, kom fram aukning á hámarks útöndunarrúmmáli á 1 sekúndu (FEV₁) um að minnsta kosti 0,2 l við eða fyrir lok rannsóknarinnar, sem benti til skammtaháðs bata á loftvegategpu. Hjá sjúklingahópnum sem fékk vikulega meðferð reyndist að meðaltali hafa orðið klínískt marktækur 15% meðalbati á FEV₁ við lok rannsóknarinnar.

GAG-gildi í þvagi komust í eðlilegt horf, undir efri mörk hins eðlilega (sem skilgreind voru sem 126,6 µg GAG/mg kreatínín), hjá 50% þeirra sjúklinga sem fengu vikulega meðferð.

Af þeim 25 sjúklingum sem voru með óeðlilega stóra lifur við upphaf rannsóknarinnar í hópnum sem fékk vikulega meðferð hafði lifrarrúmmál minnkað svo mikið hjá 80% sjúklinga (20 talsins) að það taldist innan eðlilegra marka við lok rannsóknarinnar.

Af þeim 9 sjúklingum sem voru með óeðlilega stórt milta við upphaf rannsóknarinnar í hópnum sem fékk vikulega meðferð hafði rúmmál miltans færst í eðlilegt horf hjá 3 við lok rannsóknarinnar.

Um það bil helmingur sjúklinganna í hópnum sem fékk vikulega meðferð (15 af 32; 47%) var með ofstækkun á vinstri slegli við upphaf rannsóknarinnar, skv. þeirri skilgreiningu að massastuðull vinstri slegils (LVM) væri >103 g/m². Í þeim hópi hafði LVM færst í eðlilegt horf hjá 6 (40%) við lok rannsóknarinnar.

Allir sjúklingar fengu ídúrsúlfasa vikulega í allt að 3,2 ár í framhaldsrannsókn (TKT024EXT) í kjölfar fyrrnefndrar rannsóknar.

Meðal þeirra sjúklinga sem upphaflega var slembiraðað til að fá ídúrsúlfasa vikulega í TKT024-rannsókninni náði meðalaukning á fjarlægðinni sem gengin er á 6 mínútum hámarki á 20. mánuði og meðalhlutfall af eðlilegri þvingaðri öndunarrýmd (FVC) náði hámarki á 16. mánuði.

Meðal allra sjúklinga kom í ljós tölfræðilega marktæk meðalaukning frá mælingu í upphafi meðferðar (þ.e. upphafsmælingunni sjálfri í TKT024-rannsókninni hjá sjúklingum sem fengu ídúrsúlfasa í þeirri rannsókn og mælingu á 53. viku hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu í TKT024-rannsókninni) á fjarlægðinni sem gengin er á 6 mínútum á flestum mælingatímum. Marktæk meðalaukning reyndist

vera á bilinu 13,7 m til 41,5 m (í hámarki á 20. mánuði) og hlutfallsaukning á bilinu 6,4% til 13,3% (í hámarki á 24. mánuði). Á flestum mælingatímum juku sjúklingar úr upphaflega TKT024-hópnum sem fékk vikulega meðferð göngufjarlægðina meira en sjúklingar úr hinum 2 meðferðarhópnum. Hjá öllum sjúklingum hafði meðalhluftfall af eðlilegu þvinguðu öndunarrúmmáli (FVC) aukist marktækt á 16. mánuði en var þó orðið svipað og við upphafsmælingu á 36. mánuði. Hjá sjúklingum með alvarlegustu skerðinguna á lungnastarfsemi við upphafsmælingu (mælt sem hlutfall af eðlilegri þvingaðri öndunarrýmd (FVC)) varð gjarnan vart við minnstan bata.

Vart varð við tölfræðilega marktæka aukningu frá mælingu við upphaf meðferðar á mældu rúmmáli þvingaðrar öndunarrýmdar (FVC) við flestar heimsóknir hjá öllum meðferðarhópum og hjá báðum meðferðarhópnum úr TKT024-rannsókninni. Meðalbreytingar voru á bilinu 0,07 l til 0,31 l og hlutfallið var á bilinu 6,3% til 25,5% (í hámarki á 30. mánuði). Meðal- og hlutfallsbreytingar frá mælingu við upphaf meðferðar voru mestar á öllum tímasetningum hjá sjúklingahópnum úr TKT024-rannsókninni sem hafði fengið vikulega skammta.

Í lokaheimsókninni höfðu glýkósamínóglýkón (GAG) í þvagi komist í eðlilegt horf, undir efri mörk hins eðlilega, hjá 21/31 sjúklingi úr hópnum sem fékk meðferð vikulega í TKT024, 24/32 sjúklingum úr hópnum sem fékk meðferð aðra hverja viku í TKT024 og 18/31 sjúklingi úr hópnum sem fékk lyfleysu í TKT024. Breytingar á GAG-gildum í þvagi voru fyrstu merki um klínískan bata af meðferð með ídúrsúlfasa og mestu minnkunar á GAG í þvagi varð vart innan fyrstu fjögurra meðferðarmánaðanna hjá öllum meðferðarhópum. Breytingar frá 4. til 36. mánaðar voru litlar. Því hærri sem GAG-gildi í þvagi voru við upphafsmælingu, þeim mun umfangsmeiri var minnkunin á GAG í þvagi við meðferð með ídúrsúlfasa.

Minnkunin á rúmmáli lifrar og milta sem vart varð við lok TKT024-rannsóknarinnar (53. viku) viðhélst meðan á framhaldsrannsókninni (TKT024EXT) stóð hjá öllum sjúklingum, óðháð því í hvaða meðferðarflokk þátttakendum hafði verið skipað áður. Rúmmál lifrarinnar var komið í eðlilegt horf á 24. mánuði hjá 73% sjúklinga (52 af 71) með lifrarstækkun í upphafi rannsóknarinnar. Þar að auki hafði meðalrúmmál lifrar minnkað nálægt því að hámarki á 8. mánuði hjá öllum áður meðhöndluðum sjúklingum, en smávægilegrar aukningar varð vart á 36. mánuði. Minnkun á meðalrúmmáli lifrar kom fram óháð aldri, alvarleikastigi sjúkdómsins, IgG mótefnastöðu eða stöðu hlutleysandi mótefna. Rúmmál miltans var komið í eðlilegt horf á 12. og 24. mánuði hjá 9,7% sjúklinga sem voru með miltisstækkun í hópnum sem fékk vikulega meðferð í TKT024.

Meðalmassastuðull vinstri slegils hélst stöðugur á 36 mánuðum meðferðar með ídúrsúlfasa innan beggja meðferðarhópna í TKT024.

Í eftirágreiningu (post hoc) á ónæmingargetu þar sem notaðar voru upplýsingar úr rannsóknum TKT024 og TKT024EXT (sjá kafla 4.8) reyndust sjúklingar annaðhvort með mislestursbreytingu (missense mutation) eða fasaskipta-/markleysubreytingu (frameshift / nonsense mutation). Eftir 105 vikna útsetningu fyrir ídúrsúlfasa hafði hvorki mótefnastaða né arfgerð áhrif á minnkun á lifrar- og miltisstærð eða fjarlægðina sem gengin er í 6 mínútna gönguprófi eða mælingar á þvingaðri öndunarrýmd (FVC). Hjá sjúklingum sem mældust jákvæðir fyrir mótefnum dró minna úr útskilnaði glýkósamínóglýkana í þvagi en hjá sjúklingum sem mældust neikvæðir fyrir mótefnum. Áhrif mótefnaþróunar til lengri tíma á klínískar niðurstöður hafa ekki verið staðfest.

Rannsókn HGT-ELA-038

Þetta var opin, fjölsetra, eins arms rannsókn á innrennslisgjöfum ídúrsúlfasa hjá karlkyns sjúklingum með slímflöjlyskrukvilla II á aldrinum 16 mánaða til 7,5 ára.

Meðferð með ídúrsúlfasa olli allt að 60% minnkun á útskilnaði glýkósamínóglýkana í þvagi og minnkunum á lifrar- og miltisstærð; niðurstöðurnar voru sambærilegar við þær sem fengust í rannsókn TKT024. Vart var orðið við framangreindar minnkanir í 18. viku og þær héldust fram í 53. viku. Hjá sjúklingum sem mynduðu háan styrk mótefna reyndist svörun við ídúrsúlfasa minni þegar miðað er við útskilnað glýkósamínóglýkana í þvagi og lifrar- og miltisstærð.

Arfgerðargreiningar á sjúklingum í rannsókn HGT-ELA-038

Sjúklingar voru flokkaðir í eftirfarandi hópa: með mislestursbreytingar (13), með algera úrfellingu/stórfellda endurröðun (8) og með lesrammahliðrunar-/splæsisetstökkbreytingar (5). Einn sjúklingur var óflokkaður/óflokkanlegur.

Arfgerðin með algerri úrfellingu/stórfelldri endurröðun tengdist oftast myndun háa styrks mótefna og hlutleysandi mótefna gegn ídúrsúlfa og var líklegust til að sýna dempaða svörun við lyfinu. Ekki reyndist hins vegar unnt að spá nákvæmlega fyrir um klíniska útkomu hjá einstaklingum á grundvelli mótefnasvörunar eða arfgerðar.

Engar fyrirbyggjandi klínískar upplýsingar sýna fram á að lyfið gagnist gegn þeim taugaeinkennum sem fylgja sjúkdómnum.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“.

Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynt mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Upptaka ídúrsúlfa fer fram eftir valbundnum viðtakamiðluðum ferlum sem fela í sér bindingu við mannósa-6-fosfatviðtaka. Þegar frumurnar hafa tekið efnið inn í sig er það staðsett innan leysikornanna og þannig takmarkast dreifing próteinsins. Niðurbrot ídúrsúlfa fer fram eftir allvel þekktum próteinvatnsrofsferlum og afurðirnar eru lítil peptíð og amínósýrur. Því er ekki búist við að skert nýrna- eða lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf ídúrsúlfa.

Lyfjahvarfabreytur sem mældar voru við fyrsta innrennslið í 1. viku í rannsóknum TKT024 (armurinn sem fékk 0,5 mg/kg á viku) og HGT-ELA-038 eru sýndar í töflu 3 og töflu 4 hér fyrir neðan miðað við aldur og líkamsþyngd, í þessari röð.

Tafla 3. Lyfjahvarfabreytur í 1. viku miðað við aldur í rannsóknum TKT024 og HGT-ELA-038

	Rannsókn			
	HGT-ELA-038	TKT024		
Aldur (ár)	1,4 til 7,5 (n=27)	5 til 11 (n=11)	12 til 18 (n=8)	> 18 (n=9)
C _{max} (µg/ml) Meðaltal ± staðalfrávik	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
AUC _{0-∞} (mín*µg/ml) Meðaltal ± staðalfrávik	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
Úthreinsun (ml/mín./kg) Meðaltal ± staðalfrávik	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V _{ss} (ml/kg) Meðaltal ± staðalfrávik	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Sjúklingar í TKT024 og HGT-ELA-038 rannsóknum voru einnig flokkaðir í fimm þyngdarflokka eins og sést í eftirfarandi töflu:

Tafla 4. Lyfjahvarfabreytur í 1. viku miðað við líkamsþyngd í rannsóknum TKT024 og HGT-ELA-038

Þyngd (kg)	<20 (n=17)	≥ 20 og < 30 (n=18)	≥ 30 og < 40 (n=9)	≥ 40 og < 50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
C _{max} (µg/ml) Meðaltal ± staðalfrávik	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
Úthreinsun (ml/mín./kg) Meðaltal ± staðalfrávik	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

Hærra dreifingarrúmmál í jafnvægi (V_{ss}) sást hjá hópunum sem voru lægstir í þyngd.

Í heildina sást engin sýnileg leitni, hvorki í almennri útsetningu eða úthreinsunarhraða ídúrsúlfa, miðað við annaðhvort aldur eða líkamsþyngd.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir stakan skammt, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á æxlun og þroska og frjósemi karldýra.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu.

Dýrarannsóknir hafa leitt í ljós útskilnað ídúrsúlfa í brjóstamjólk.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Pólýsorbit 20
Natríumklóríð
Tvíbasískt natríumfosfat heptahýdrat
Einbasískt natríumfosfat einhýdrat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir að lyfið hefur verið tekið í notkun í 8 klst. við 25°C.

Eftir þynningu

Frá örverufræðilegu öryggissjónarmiði ætti að nota þynnt lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður eftir að lyfið hefur verið tekið í notkun, áður en það er gefið, á ábyrgð notanda og ekki ætti venjulega að líða lengri tími en 24 klst. við 2 til 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

5 ml hettuglas (gler af gerð I) með tappa (flúoró-resínhúðað bítýlgúmmí), ósamsettu innsigli og bláu, smelltu loki. Hvert hettuglas inniheldur 3 ml af innrennslisþykkni, lausn.

Pakkningastærðir með 1, 4 og 10 hettuglösum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hvert hettuglas af Elapraxe er einnota og inniheldur 6 mg af ídúrsúlfasa í 3 ml af lausn. Elapraxe er ætlað til innrennslis í bláæð og þynna verður lyfið í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn fyrir notkun. Mælt er með því að gefa alla innrennslislausnina með því að nota 0,2 µm slöngusíu. Elapraxe má ekki gefa innrennslisli samhliða öðrum lyfjum í innrennslisslönguna.

- Ákvarðið hversu mörg hettuglös þarf að þynna miðað við þyngd viðkomandi sjúklings og ráðlagðan skammt sem nemur 0,5 mg/kg.
- Notið lyfið ekki ef lausnin í hettuglösunum er upplituð eða hefur að geyma efnisagnir. Lausnina má ekki hrista.
- Dragið það rúmmál af Elapraxe sem ákvarðað hefur verið með útreikningum úr viðeigandi fjölda hettuglasa.
- Þynnið heildarrúmmálið sem nota þarf af Elapraxe í 100 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn. Gæta verður þess að tryggja að útbúnar lausnir séu smitsæfðar því að Elapraxe inniheldur engin rotvarnarefni eða baktériuheftandi efni; nauðsynlegt er að beita smitsæfðum aðferðum. Um leið og lausnin hefur verið þynnt ber að blanda hana varlega, án þess að hrista.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/365/001-003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. janúar 2007.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. september 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UN DANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Sérstök kvöð nr. 1 – Langtímarannsókn á áhrifum gegn slímflöjlsykrukvilla II (Hunter heilkenni) – HOS (Hunter Outcome Survey): fyrirliggjandi gögn og nýjar upplýsingar verða látnar í té við árlegt endurmat.	31. mars árlega
Sérstök kvöð nr. 5 – Metnir skulu eftirfarandi klínískir endapunktur til langs tíma, aðallega byggt á langtímarannsókn á áhrifum gegn slímflöjlsykrukvilla II (Hunter heilkenni) – HOS. Þessar upplýsingar verða endurmetnar árlega og greint verður frá niðurstöðum og þær ræddar við árlegt endurmat.	31. mars árlega
<ul style="list-style-type: none"> - Mat á tíðni lungnasjúkdóma (t.d. með því að skoða tíðni sýkinga, hvernig lungnastarfsemi er háttad) og dánartíðni af þeirra völdum til langs tíma. - Mat á tíðni hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. með því að skoða tíðni áfalla, og upplýsingar úr hjartaómskoðun, þegar þær liggja fyrir) og dánartíðni af þeirra völdum til langs tíma. - Mat á útskilnaðarmynstri glýkósamínóglýkana (GAG) í þvagi til langs tíma. - Mat á mótetnaþéttni, mótetnaflökki og samsvörun við aðrar meðferðarbreytur til langs tíma. 	

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Elaprase 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
íðúrsúlfasi

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 6 mg af íðúrsúlfasa. Hver ml inniheldur 2 mg af íðúrsúlfasa.

3. HJÁLPAREFNI

Pólýsorbit 20
Natríumklóríð
Tvíbasískt natríumfosfat heptahýdrat
Einbasískt natríumfosfat einhýdrat
Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

3 ml

4 x 3 ml

10 x 3 ml

6 mg/3 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í eitt skipti
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Elaprase 2 mg/ml sæft þykkni
íðúrsúlfasi
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6 mg/3 ml

6. ANNAD

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Elaprase 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn í dúrsúlfasi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Elaprase og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Elaprase
3. Hvernig nota á Elaprase
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Elaprase
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Elaprase og við hverju það er notað

Elaprase er notað sem ensímuppbótarmeðferð til að meðhöndla börn og fullorðna með slímfjölsykrukvilla II (Hunter heilkenni) þegar gildi ensímsins ídúronat-2-súlfatasa í líkamanum er lægra en eðlilegt telst og hjálpar þannig til við að minnka sjúkdómseinkennin. Ef þú ert með Hunter heilkenni bregst niðurbrot á kolvetni sem kallast glýkósamínóglýkan og líkaminn sér venjulega um að brjóta niður. Það safnast þá smátt og smátt upp í ýmsum frumum líkamans og veldur því að viðkomandi frumur starfa óeðlilega. Af því hljóttast vandamál í ýmsum líffærum líkamans sem geta leitt til vefjaskemmda, skertrar líffærastarfsemi og líffærabilunar. Dæmi um líffæri þar sem glýkósamínóglýkan safnast upp eru milta, lifur, lungu, hjarta og stoðvefur. Hjá sumum sjúklingum safnast glýkósamínóglýkan einnig upp í heila. Elaprase inniheldur virkt efni sem kallast ídúrsúlfasi. Hann verkar sem uppbót fyrir ensímið sem lítið er af og brýtur þannig niður þetta kolvetni í viðkomandi frumum.

Ensímuppbótarmeðferð er venjulega gefin sem langtímameðferð.

2. Áður en byrjað er að nota Elaprase

Ekki má nota Elaprase

- ef vart hefur orðið við alvarleg eða hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð við ídúrsúlfasa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) og ekki er unnt að hafa hemil á þeim með viðeigandi læknismeðferð.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Við meðferð með Elaprase gæti orðið vart aukaverkana meðan á innrennsli stendur eða eftir að því lýkur (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir). Algengustu einkennin eru kláði, útbrot, ofsakláði, sótthiti, höfuðverkur, hækkaður blóðþrýstingur og hitaroði. Oftast er óþarfi að hætta að gefa lyfið jafnvel þótt slík einkenni komi fram. Ef vart verður ofnæmiskennra aukaverkana, eftir að lyfið er gefið, ber að hafa samband við lækinn þegar í stað. Vera kann að gefin verði önnur lyf á borð við andhistamín og barkstera til að meðhöndla ofnæmisviðbrögð eða hjálpa til við að afstýra þeim.

Ef fram koma alvarleg ofnæmisviðbrögð mun lækinn hætta innrennslinu samstundis og hefja viðeigandi meðferð. Þú gætir þurft að dvelja áfram á sjúkrahúsi.

Arfgerð sjúklings (safn allra virkra gena í frumum manna sem skilgreina sérstaka og einkvæma eiginleika manns) getur haft áhrif á svörun við meðferð með þessu lyfi og jafnframt á hættu á myndun mótefna og innrennslistengdum aukaverkunum. Í einstaka tilvikum geta svokölluð „hlutleysandi mótefni“ myndast en það getur dregið úr virkni Elaprase og svörun þinni við meðferð. Áhrif mótefnamyndunar til lengri tíma á svörun við meðferð hafa ekki verið staðfest, leitið ráða hjá læknum til að fá frekari upplýsingar.

Skrásetning

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heilbrigðisstarfsmaðurinn skrá heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er með skýrum hætti. Talið við heilbrigðisstarfsmanninn ef þetta er óljóst.

Notkun annarra lyfja samhliða Elaprase

Ekki er vitað um neinar milliverkanir lyfsins við önnur lyf.

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Elaprase inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 11,1 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,6% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

3. Hvernig nota á Elaprase

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Lyfið verður gefið undir eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings sem hefur þekkingu á meðferð við Hunter heilkenni eða öðrum arfgengum efnaskiptaröskunum.

Ráðlagður skammtur er innrennsli sem nemur 0,5 mg (hálfu milligrammi) á hvert kg líkamsþyngdar.

Þynna þarf Elaprase í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennsllausn fyrir notkun. Eftir þynningu er lyfið gefið í bláæð (dreypi). Innrennslið varir venjulega í 1 til 3 klst. og verður gefið vikulega.

Notkun handa börnum og unglungum

Ráðlagður skammtur handa börnum og unglungum er sá sami og fyrir fullorðna.

Ef notaður er stærri skammtur af Elaprase en mælt er fyrir um

Leitið ráða hjá læknum ef of stór skammtur af lyfinu hefur verið notaður.

Ef gleymist að nota Elaprase

Ef gleymst hefur að mæta til að fá innrennsli af Elaprase, ber að hafa samband við lækinn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Flestar aukaverkanir eru vægar til miðlungi alvarlegar og koma fram í tengslum við innrennslið, en hins vegar kunna sumar aukaverkanir að vera alvarlegar. Með tímanum fækkar þessum innrennslistengdu viðbrögðum.

Ef þú átt erfitt með að anda, með eða án bláma á húð, skaltu greina læknum frá því samstundis og leita læknishjálpar tafarlaust.

Mjög algengar aukaverkanir (sem geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:

- Höfuðverkur
- Hitaróði
- Mæði, önghljóð
- Kviðverkur, ógleði, uppköst, tíðar og/eða lausar hægðir
- Brjóstverkur
- Ofsakláði, útbrot, kláði, roði í húð
- Sótthiti
- Innrennslistengt viðbragð (sjá kaflann með fyrirsögninni „Varnaðarorð og varúðarreglur“)

Algengar aukaverkanir (sem geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:

- Sundl, skjálfti
- Hraður hjartsláttur, óreglulegur hjartsláttur, blámi á húð
- Hækkaður blóðþrýstingur, lækkaður blóðþrýstingur
- Öndunarörðugleikar, hósti, lág súrefnisgildi í blóði
- Þroti í tungu, meltingartregða
- Verkir í liðum
- Þroti á innrennslistað, þroti í útlimum, þroti í andliti

Sjaldgæfar aukaverkanir (sem geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eru:

- Hraðari öndun

Aukaverkanir með tíðni sem ekki er þekkt (ekki hægt að áætla út frá fyrirbyggjandi gögnum) eru:

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint

Samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Elaprase

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir FYRNIST. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við upplitun eða fyrir hendi eru aðskotaagnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Elaprase inniheldur

Virka innihaldsefnið er ídúrsúlfasi, sem er gerð af ensíminu ídúrónat-2-súlfatasa úr mönnum. Ídúrsúlfasi er framleiddur í frumulínu úr mönnum með erfðatækniáferðum (sem þýðir að erfðaupplýsingum er komið fyrir í frumum úr mönnum á rannsóknarstofu og þær framleiða síðan lyfið sem óskað er).

Hvert hettuglas af Elaprase inniheldur 6 mg af ídúrsúlfasa. Hver ml inniheldur 2 mg af ídúrsúlfasa.

Önnur innihaldsefni eru Pólýsorbat 20, natríumklóríð, tvíbasískt natríumfosfat heptahýdrat, einbasískt natríumfosfat einhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Elaprase og pakkningastærðir

Lyfið er innrennislískykni, lausn. Það er afgreitt í hettuglasi úr gleri sem tær til örlítið ópalleit, litlaus lausn.

Hvert hettuglas inniheldur 3 ml af innrennislískykni, lausn.

Elaprase fæst í pakkningastærðum með 1, 4 og 10 hettuglösum saman í öskju. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun

1. Reiknið heildarskammtinn sem gefa skal og fjöldann sem þarf af Elaprase hettuglösnum.
2. Þynnið heildarrúmmálið sem nota þarf af Elaprase innrennslisþykki, lausn í 100 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn. Mælt er með því að gefa alla innrennslislausnina með því að nota 0,2 µm slöngusíu. Gæta verður þess að tryggja að lausnir sem útbúnar eru séu smitsæfðar, því að Elaprase inniheldur engin rotvarnarefni eða bakertíuheftandi efni; nauðsynlegt er að beita smitsæfðum aðferðum. Um leið og lausnin hefur verið þynnt ber að blanda hana varlega, án þess að hrista.
3. Skoða skal hvort lausnin hefur að geyma efnisagnir eða er upplituð áður en hún er gefin. Má ekki hrista.
4. Mælt er með að gjöf sé hafin eins fljótt og auðið er. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar lausnar í 8 klst. við 25°C.
5. Ekki má gefa Elaprase-innrennslisli samhliða öðrum lyfjum í sama bláæðarlegg.
6. Einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.