

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Elaprase 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 6 mg idursulfase. Hver ml inneholder 2 mg idursulfase*.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 0,482 mmol natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

* Idursulfase produseres ved rekombinant DNA-teknologi i en kontinuerlig, human cellelinje.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).
Klar til lett opaliserende, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Elaprase er indisert for langsiktig behandling av pasienter med Hunters syndrom (mukopolysakkaridose II, MPS II).

Heterozygote kvinner ble ikke studert ved de kliniske utprøvingene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør overvåkes av en lege eller annet helsepersonell med erfaring fra behandling av pasienter med MPS II eller annen arvelig metabolsk lidelse.

Dosering

Elaprase administreres med en dose på 0,5 mg/kg kroppsvekt hver uke ved intravenøs infusjon over en periode på 3 timer. Perioden kan gradvis reduseres til 1 time hvis det ikke observeres infusjonsassosierte reaksjoner (se punkt 4.4).

For bruksanvisning, se pkt. 6.6.

Infusjon hjemme kan vurderes for pasienter som har fått flere måneders behandling ved klinikken, og som tolererer infusjonene bra. Infundering hjemme bør utføres under overvåking av lege eller annet helsepersonale.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter over 65 år.

Pasienter med nyre- eller leverlidelser

Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med nyre- eller leverinsuffisiens (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Dosen for barn og ungdom er den samme som for voksne, 0,5 mg/kg kroppsvekt per uke.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig eller livstruende overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 dersom overfølsomheten ikke kan behandles.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Pasienter som er behandlet med idursulfase, kan utvikle infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.8). Under kliniske utprøvinger var kutane reaksjoner (utslett, pruritus, urtikaria), pyreksi, hodepine, hypertensjon og rødme blant de vanligste infusjonsrelaterte reaksjonene. Infusjonsrelaterte reaksjoner ble behandlet eller lindret ved å redusere infusjonshastigheten, avbryte infusjonen eller ved administrasjon av legemidler, som antihistaminer, antipyretika, kortikosteroider i lav dose (prednison og metylprednisolon) eller beta-agonist nebulisering. Ingen pasienter avsluttet behandlingen på grunn av infusjonsreaksjoner under kliniske studier.

En bør utvise spesiell forsiktighet ved administrasjon av infusjon til pasienter med alvorlig, underliggende luftveissykdom. Disse pasientene bør overvåkes nøye og infusjonen gjøres i egnet klinisk miljø. Forsiktighet må utvises ved administrasjon og behandling av slike pasienter ved begrensning eller nøye overvåking av bruk av antihistaminer og andre sedative legemidler. Behandling med kontinuerlig positivt luftveistrykk kan være nødvendig i en del tilfeller.

Utsettelse av infusjonen bør vurderes hos pasienter med akutt febril eller respiratorisk sykdom. Pasienter som bruker oksygentilskudd, må ha slik behandling lett tilgjengelig under infusjon, i tilfelle infusjonsrelatert reaksjon.

Anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner

Det er observert anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner, som potensielt kan være livstruende, hos noen pasienter som ble behandlet med idursulfase, i opptil flere år etter igangsetting av behandling. Sene symptomer og tegn på anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner er observert så sent som 24 timer etter den første reaksjonen. Hvis det oppstår anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner, må infusjonen stanses umiddelbart, og nødvendig behandling og overvåking må igangsettes. Det må tas hensyn til gjeldende medisinske standarder for akuttbehandling. Pasienter som får alvorlige eller refraktære anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner, kan kreve langvarig klinisk overvåking. Pasienter som har opplevd anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner, bør behandles med forsiktighet ved ny administrasjon av idursulfase. Ved infusjoner skal personale med relevant opplæring samt gjenopplivingsutstyr (inkludert adrenalin) være til stede. Alvorlig eller livstruende overfølsomhet er en kontraindikasjon for gjenopptakelse av behandlingen dersom overfølsomheten ikke kan behandles (se pkt. 4.3).

Pasienter med genotypen full delesjon/stort rearrangement

Pediatrik pasienter med genotypen full delesjon/stort rearrangement utvikler med stor sannsynlighet antistoffer, blant andre nøytraliserende antistoffer, i respons på behandlingen med idursulfase. Pasienter med denne genotypen har større sannsynlighet for å få infusjonsrelaterte bivirkninger og har ofte en dempet respons, målt ved en reduksjon av glykosaminoglykaner i urinen, leverstørrelse og miltvolum, sammenlignet med pasienter som har genotypen med missense mutasjon. Behandling av pasienter må vurderes på individuell basis (se pkt. 4.8).

Natrium

Dette legemidlet inneholder 0,482 mmol (eller 11,1 mg) natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 0,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført for idursulfase.

På grunnlag av metabolismen i cellulære lysosomer er ikke idursulfase en kandidat for cytokrom P450-medierte interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av idursulfase hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av idursulfase under graviditet.

Amming

Det er ukjent om idursulfase skiller ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av idursulfase i melk (se punkt 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling med Elaprase for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Elaprase skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det ble ikke sett effekter på fertilitet hos hanndyr ved reproduksjonsstudier hos hannrotter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Idursulfase har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene det ble rapportert om for de 32 pasientene som ble behandlet med 0,5 mg/kg idursulfase hver uke i den placebokontrollerte fase II/III-studien TKT024 over 52 uker, var nesten alle milde til moderate. Det vanligste var infusjonsrelaterte reaksjoner. 202 slike ble rapportert hos 22 av 32 pasienter etter administrasjon av til sammen 1580 infusjoner. I den placebobehandlede gruppen ble det rapportert om 128 infusjonsrelaterte reaksjoner hos 21 av 32 pasienter etter administrasjon av totalt 1612 infusjoner. Fordi flere infusjonsrelaterte reaksjoner kan ha oppstått under én enkelt infusjon, er det trolig at tallene ovenfor gir et for høyt bilde av den virkelige forekomsten av infusjonsreaksjoner. Relaterte reaksjoner i placebogruppen var av samme type og alvorlighetsgrad som i den behandlede gruppen. Den vanligste av disse infusjonsrelaterte reaksjonene var kutane reaksjoner (utslett, pruritus, urtikaria og erytem), pyreksi, rødme, hvesende pust, dyspné, hodepine, oppkast, magesmerter, kvalme og brystmerter. Forekomsten av de infusjonsrelaterte reaksjonene gikk tilbake over tid ved fortsatt behandling.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er oppført i tabell 1 med informasjon presentert etter system/organklasse og frekvens. Hyppigheten defineres som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$) eller mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Forekomsten av en bivirkning hos én enkelt pasient defineres som vanlig med tanke på det totale antallet pasienter som er behandlet. Innenfor hver frekvensgruppering er

bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkninger som er rapportert kun i ettersalgs-perioden er også tatt med i tabellen med hyppighetskategorien “ikke kjent” (kan ikke anslås utifra tilgjengelig data).

Tabell 1. Bivirkninger fra kliniske utprøvinger og erfaringer etter markedsføring hos pasienter som er behandlet med Elaprase.

Organklasse-system	Bivirkning (foretrukket term)			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				
				Anafylaktoid/ anafylaktisk reaksjon
Nevrologiske sykdommer				
	Hodepine	Svimmelhet, tremor		
Hjertesykdommer				
		Cyanose arytmi, takykardi		
Karsykdommer				
	Rødme	Hypertensjon, hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
	Trangpustethet, dyspné	Hypoxi, bronkospasme, hoste	Takypné	
Gastrointestinale sykdommer				
	Magesmerter, kvalme, diaré, oppkast	Hoven tunge, dyspepsi		
Hud- og underhudssykdommer				
	Urtikaria, utslett, pruritus, erytem			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
		Artralgi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Pyreksi, brystsmerter	Hovenhet på infusjonsstedet, ødem i ansiktet, perifert ødem		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				
	Infusjonsrelatert reaksjon			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I alle kliniske studiene ble det rapportert om alvorlige bivirkninger hos totalt 5 pasienter som fikk 0,5 mg/kg per uke eller annen hver uke. Fire pasienter opplevde en hypoksisk episode som krevde oksygenterapi hos 3 pasienter med kraftig, underliggende, obstruktiv luftveissykdom (2 med foreliggende trakeostomi), under én eller flere infusjoner. Den alvorligste episoden oppsto hos en pasient med febril respiratorisk sykdom og ble forbundet med hypoksi under infusjonen, som resulterte i et kort slag. Hos den fjerde pasienten som hadde mindre alvorlig, underliggende sykdom, oppsto spontan resolusjon kort tid etter at infusjonen ble avbrutt. Disse tilfellene oppsto ikke ved påfølgende infusjoner ved bruk av saktere infusjonshastighet og administrasjon av preinfunderte legemidler, vanligvis lavdosesteroider, antihistaminer og beta-agonist nebulisering. Den femte

pasienten, som hadde eksisterende kardiopati, ble diagnostisert med ventrikulære premature kompleks og pulmonalemboli i løpet av studien.

Det er rapportert om anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner i perioden etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Pasienter med genotypen full delesjon/stor rearrangering har større sannsynlighet for å få infusjonsrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4).

Immunogenisitet

I 4 kliniske studier (TKT008, TKT018, TKT024 og TKT024EXT) utviklet 53 av 107 pasienter (50 %) anti-idursulfase-IgG-antistoffer på et eller annet punkt. Nøytraliserende antistoffer forekom hos 26 av 107 pasienter (24 %).

I post-hoc immunogenisitetsanalysen som ble utført på data fra TKT024/024EXT-studiene hadde 51 % (32 av 63) av pasientene som ble behandlet med 0,5 mg/kg/uke idursulfase minst 1 blodprøve som testet positivt på antistoffer mot idursulfase, og 37 % (23 av 63) testet positivt på antistoffer ved minst 3 etterfølgende studiebesøk. Tjueén prosent (13 av 63) testet minst én gang positivt på nøytraliserende antistoffer og 13 % (8 av 63) testet positivt på nøytraliserende antistoffer ved minst 3 etterfølgende studiebesøk.

I den kliniske studien HGT-ELA-038 ble immunogenisitet undersøkt hos barn i alderen 16 måneder til 7,5 år. I denne studien på 53 uker hadde 67,9 % av pasientene (19 av 28) minst én positiv blodprøve på antistoffer mot idursulfase, og 57,1 % av pasientene (16 av 28) testet positivt på antistoffer ved minst tre påfølgende studiebesøk. Femtifire prosent av pasientene testet positivt på nøytraliserende antistoffer minst én gang, og halvparten av pasientene testet positivt på nøytraliserende antistoffer ved minst tre påfølgende studiebesøk.

Alle pasienter med genotypen full delesjon/stort rearrangement utviklet antistoffer og et flertall av pasientene (7 av 8) testet også positivt på nøytraliserende antistoffer ved minst 3 påfølgende anledninger. Alle pasienter med genotypen frameshift-/splice site-mutasjon utviklet antistoffer og 4 av 6 testet også positivt på nøytraliserende antistoffer ved minst 3 påfølgende studiebesøk. Pasienter som testet negativt på antistoffer fantes kun i gruppen med genotypen missense-mutasjon (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrik populasjon

Generelt sett var bivirkningene rapportert i den pediatriske populasjonen de samme som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Det finnes begrenset informasjon om overdosering av Elaprase. Det finnes bevis som antyder at noen pasienter kan få en anafylaktisk reaksjon på en overdose (se avsnitt 4.3 og 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelsesorganer- og stoffskiftepreparater – enzymer, ATC-kode: A16AB09.

Virkningsmekanisme

Hunters syndrom er en X-bundet sykdom som forårsakes av utilstrekkelige nivåer lysosomalenzym iduronat-2-sulfatase. Iduronat-2-sulfatase kataboliserer glykosaminoglykanene (GAG) dermatansulfat og heparansulfat gjennom kløyving av oligosakkaridbundne sulfatdeler. På grunn av fravær av eller mangel på iduronat-2-sulfataseenzym hos pasienter med Hunters syndrom vil GAG akkumuleres progressivt i cellene og føre til overfylling av cellene, organomegali, vevsdestruksjon og dysfunksjon i organsystemet.

Idursulfase er en rensert form av lysosomalenzymet iduronat-2-sulfatase, som produseres i en human cellelinje og som gir en human glykosyleringsprofil, som er analog med enzymet som forekommer naturlig. Idursulfase utskilles som et glykoprotein med 525 aminosyrer og inneholder 8 N-bundne glykosyleringssteder som fylles av komplekse, hybride oligosakkaridkjeder med høyt mannosnivå. Idursulfase har en molekylvekt på omtrent 76 kD.

Ved behandling av pasienter med Hunters syndrom med intravenøs idursulfase tilføres eksogent enzym som tas opp i cellulære lysosomer. Rester av mannose-6-fosfat (M6P) i oligosakkaridkjedene tillater spesifikk binding av enzymet til M6P-reseptorene på celleflaten, noe som fører til cellulær internalisering av enzymet, rettet mot intracellulære lysosomer og påfølgende katabolisme av akkumulert GAG.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av Elaprase er påvist ved tre kliniske studier: to randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier (TKT008 og TKT024) hos voksne og barn eldre enn 5 år, samt i en open-label sikkerhetsstudie (HGT-ELA-038) hos barn i alderen 16 måneder til 7,5 år.

Til sammen 108 mannlige pasienter med Hunters syndrom, med et bredt spekter av symptomer, deltok i de to randomiserte, placebokontrollerte kliniske studiene, 106 fortsatte behandlingen i to forlengede ”open label -studier.

Studie TKT024

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie over 52 uker fikk 96 pasienter mellom 5 og 31 år Elaprase 0,5 mg/kg hver uke (n=32) eller 0,5 mg/kg annen hver uke (n=32) eller placebo (n=32). Studien omfattet pasienter med dokumentert mangel på iduronat-2-sulfataseenzymaktivitet, en forutsett FVC på <80 % og med sykdom i mange forskjellige alvorlighetsgrader.

Det primære effektendepunktet var en todelt, kombinert score basert på rangsummen av henholdsvis endringen fra utgangspunktet til slutten av studien i avstand gått i løpet av seks minutter (6-minutters gang-test eller 6MWT) som et mål på utholdenhet, og prosentdelen forventet forsert vitalkapasitet (FVK) som et mål på lungefunksjon. Dette endepunktet var signifikant forskjellig fra placebo for pasienter som ble behandlet ukentlig (p=0,0049).

Flere analyser av klinisk nytte ble utført på individuelle komponenter av sammenlagt score for primært endepunkt, absolutte endringer i FVC, endringer i GAG-nivåer i urin, lever- og miltvolumer, måling av forsert ekspiratorisk volum i ett sekund (FEV₁), og endringer i venstre ventrikkelmasse (LVM). Resultatene presenteres i tabell 2.

Tabell 2. Resultater fra en klinisk nøkkelstudie med en dose på 0,5 mg/kg per uke (studie TKT024).

Endepunkt	52 ukers behandling 0,5 mg/kg ukentlig			
	Marginalt vektet (observert margin) Gjennomsnittlig (standardfeil: SE)		Gjennomsnittlig behandlings-differens sammenlignet med placebo (SE)	P-verdi (sammenlignet med placebo)
	Idursulfase	Placebo		
Kombinert (6MWT og % FVK)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
6MWT (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
% forventet FVC	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
FVC absolutt volum (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
GAG-nivåer i urin (µg GAG/mg kreatinin)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% endring i levervolum	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% endring i miltvolum	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Til sammen 11 av 31 (36 %) pasienter i den ukentlige behandlingsgruppen versus 5 av 31 (16 %) i placebogruppen hadde en økning i FEV₁ på minst 0,2 l ved eller før slutten på studien, noe som indikerer en doserelatert forbedring i luftveisobstruksjon. Pasientene i den ukentlige behandlingsgruppen opplevde en klinisk signifikant gjennomsnittlig forbedring på 15 % i FEV₁ ved utgangen av studien.

GAG-nivåene i urin ble normalisert under øvre normalgrense (definert som 126,6 µg GAG/mg kreatinin) hos 50 % av pasientene som fikk ukentlig behandling.

Av de 25 pasientene med unormalt stor lever ved utgangspunktet i den ukentlige behandlingsgruppen, hadde 80 % (20 pasienter) redusert levervolum til innenfor normalområdet innen utgangen av studien.

Av de 9 pasientene i den ukentlige behandlingsgruppen med unormalt stor milt ved utgangspunktet, hadde 3 normalisert miltvolum innen utgangen av studien.

Omtrent halvparten av pasientene i den ukentlige behandlingsgruppen (15 av 32; 47 %) hadde venstre ventrikkel hypertrofi ved utgangspunktet, definert som LVM-indeks > 103 g/m². Av disse hadde 6 (40 %) normalisert LVM innen utgangen av studien.

Alle pasienter fikk idursulfase ukentlig i opp til 3,2 år i en forlengelse av denne studien (TKT024EXT).

Blant pasientene som opprinnelig ble randomisert til å få idursulfase ukentlig i TKT024, fant man gjennomsnittlig maksimal forbedring i avstanden som ble gått på 6 minutter ved måned 20 og gjennomsnittlig prosent antatt FVC nådde toppen ved måned 16.

Blant alle pasienter så man gjennomsnittlige økninger fra behandlingens utgangspunktet som var statistisk signifikante (TKT024 utgangspunktet for TKT024 idursulfase-pasienter og utgangspunktet ved uke 53 for TKT024 placebopasienter) i avstanden som ble gått (6MWT) på de fleste tidspunktene som ble testet, med signifikante gjennomsnittlige og prosentvise økninger henholdsvis i intervallene 13,7 m til 41,5 m (maksimalt ved måned 20) og 6,4 % til 13,3 % (maksimalt ved måned 24). På de fleste tidspunktene som ble testet, forbedret pasientene som var fra den opprinnelige TKT024

ukentlige behandlingsgruppen avstanden som ble gått i høyere grad enn pasientene i de 2 andre behandlingsgruppene.

Blant alle pasientene økte gjennomsnittlig % antatt FVC signifikant ved måned 16, selv om den var sammenlignbar med utgangspunktetsverdi ved måned 36. Pasientene med den mest reduserte lungefunksjonen ved utgangspunktet (målt med % antatt FVC) syntes å vise minst forbedring.

Statistisk signifikante økninger fra behandlingens utgangspunktet i absolutt FVC-volum ble sett ved de fleste konsultasjoner for alle behandlingsgrupper og for hver av de tidligere behandlingsgruppene i TKT024. Gjennomsnittlige og prosentvise forandringer var henholdsvis i intervallene 0,07 l til 0,31 l og 6,3 % til 25,5 % (maksimalt ved måned 30). Gjennomsnittlige og prosentvise forandringer fra behandlingens utgangspunktet var størst over alle tidspunktene i pasientgruppen fra TKT024-studien som hadde fått ukentlig dosering,

Ved deres siste konsultasjoner hadde 21/31 pasienter i den ukentlige behandlingsgruppen i TKT024, 24/32 i gruppen med behandling hver annen uke og 18/31 pasienter i placebogruppen i TKT024 endelige normaliserte urin-GAG-nivåer som var under den øvre normalgrense. Forandringer i urin-GAG-nivåer var de tidligste tegn på klinisk forbedring med idursulfase-behandling og de største reduksjonene i urin-GAG ble sett i løpet av de 4 første månedene av behandlingen i alle behandlingsgruppene. Forandringene fra måned 4 til måned 36 var små. Jo høyere urin-GAG-nivåer ved utgangspunktet, jo større var omfanget av reduksjonene i urin-GAG med idursulfasebehandling.

Reduksjonene av volumene av lever og milt som ble observert ved avslutningen av TKT024-studien (uke 53) vedvarte i løpet av forlengelsesstudien (TKT024EXT) hos alle pasientene, uansett hvilken tidligere behandling som var tildelt. Levervolumet var normalisert ved måned 24 for 73 % (52 av 71) av pasientene med hepatomegali ved utgangspunktet. I tillegg ble levervolumet redusert til nesten maks. ved måned 8 hos alle pasienter som var tidligere behandlet, en liten økning ble observert ved måned 36. Reduksjonene i gjennomsnittlig levervolum ble sett uansett alder, sykdommens alvorlighetsgrad, IgG-antistoffstatus eller nøytraliserende antistoffstatus. Miltvolumet var normalisert ved månedene 12 og 24 hos 9,7 % av pasientene i den ukentlige gruppen i TKT024 med splenomegali.

Gjennomsnittlig kardiell LVMI var stabil under 36 måneders idursulfase-behandling i alle behandlingsgruppene i TKT024.

I en post-hoc immunogenisitetanalyse for studiene TKT024 og TKT024EXT (se pkt. 4.8) kom det frem at pasienter hadde enten missense-mutasjonen eller frameshift-/nonsense-mutasjonen. Etter 105 ukers eksponering for idursulfase hadde verken antistoffstatus eller genotype noe å si når det gjelder reduksjoner i lever- og miltstørrelse eller tilbakelagt avstand i 6-minutters gangtest eller målinger av forsert vitalkapasitet. Pasienter med en positiv antistofftest viste mindre reduksjon i glykosaminoglykaner i urinen sammenlignet med pasienter med en negativ antistofftest. De langvarige effektene av antistoffdannelsen på kliniske resultater har ikke blitt fastslått.

Studie HGT-ELA-038

Dette var en open-label, multisenterstudie med én behandlingsgruppe der mannlige pasienter med Hunters syndrom i alderen mellom 16 måneder og 7,5 år fikk infusjoner med idursulfase.

Behandling med idursulfase førte til en reduksjon på opptil 60 % av glykosaminoglykaner i urinen og til en reduksjon av lever- og miltstørrelse: resultatene var i overensstemmelse med de fra studie TKT024. Reduksjonene ble målbare i uke 18 og holdt seg frem til uke 53. Pasienter med høyt antistofftiter hadde mindre respons på behandling med idursulfase, målt ved glykosaminoglykaner i urinen og lever- og miltstørrelse.

Analyser av genotyper hos pasienter i studie HGT-ELA-038

Pasienter ble delt inn i de følgende gruppene: missense (13), full delesjon/stort rearrangement (8), og frameshift-/splice site-mutasjoner (5). En pasient ble ikke klassifisert/var ikke klassifiserbar.

Genotypen full delesjon/stort rearrangement ble oftest forbundet med utviklingen av et høyt antistofftiter og nøytraliserende antistoffer mot idursulfase og det var mest sannsynlig at denne genotypen viste en dempet respons på legemidlet. Det kliniske resultatet for hver enkelt pasient kunne imidlertid ikke forutsies nøyaktig på grunnlag av antistoffrespons eller genotype.

Det foreligger ingen kliniske data som viser effekt på de nevrologiske manifestasjonene av sykdommen.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Idursulfase tas opp av selektive reseptormedierede mekanismer som omfatter binding til mannose 6-fosfatreseptorer. Ved internalisering i cellene lokaliseres det i cellulære lysosomer og begrenser dermed distribusjonen av proteinet. Nedbryting av idursulfase foregår gjennom generelle velkjente proteinhydrolysemekanismer og gir små peptider og aminosyrer. Derfor forventes ikke nedsatt nyre- og leverfunksjon å påvirke farmakokinetikken til idursulfase.

Farmakokinetiske parametre ble målt i løpet av den første infusjonen i uke 1 i studiene TKT024 (for gruppen 0,5 mg/kg ukentlig) og HGT-ELA-038 og vises i tabell 3 og 4 nedenfor som funksjon av henholdsvis alder og kroppsvekt.

Tabell 3. Farmakokinetiske parametre i uke 1 som funksjon av alder i studiene TKT024 og HGT-ELA-038

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

Pasientene i studiene TKT024 og HGT-ELA-038 ble også stratifisert i fem vektclasser som vist i tabellen nedenfor.

Tabell 4. Farmakokinetiske parametre i uke 1 som funksjon av kroppsvekt i studiene TKT024 og HGT-ELA-038

Vekt (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) Snitt ± SA	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) Snitt ± SA	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

I de laveste vektclassene ble det observert et høyere distribusjonsvolum ved steady state (V_{ss}).

Totalt sett var det ingen tydelig tendens verken når det gjelder systemisk eksponering eller clearance av idursulfase, verken for alder eller kroppsvekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdoser, toksisitetstester ved gjentatt dosering, reproduksjons- og utviklingstoksitet og fertilitet hos hanndyr.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Dyrestudier har vist utskillelse av idursulfase i brystmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Polysorbat 20
Natriumklorid
Natriumdihydrogenfosfat, monohydrat
Dinatriumhydrogenfosfat, heptahydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist til 8 timer ved 25 °C.

Etter fortynning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det fortynnete produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og forholdene før bruk brukerens ansvar. Vanligvis er ikke dette lengre enn 24 timer ved 2 til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass på 5 ml (glass type I) med propp (fluoresinbelagt butylgummi), forsegling i ett stykke og blått flipp-lokk. Hvert hetteglass inneholder 3 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelser på 1, 4 og 10 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglass med Elaprase er bare beregnet til engangsbruk og inneholder 6 mg idursulfase i 3 ml oppløsning. Elaprase brukes til intravenøs infusjon og må fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning før bruk. Det anbefales å administrere hele infusjonsvolumet ved hjelp av et 0,2 mikrom in-line filter. Infusjon av Elaprase skal ikke skje sammen med andre legemidler i infusjonssettet.

- Antall hetteglass som skal fortynnes skal bestemmes basert på den enkelte pasientens vekt og anbefalt dose på 0,5 mg/kg.
- Væsken i hetteglassene skal ikke brukes hvis den er misfarget, eller hvis det finnes partikkelutfelling i den. Væsken skal ikke ristes.
- Beregnet volum Elaprase skal trekkes opp fra egnet antall hetteglass.
- Det samlede nødvendige volumet Elaprase skal fortynnes i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning. Utvis forsiktighet for å sikre steriliteten til den tilberedte oppløsningen. Siden Elaprase ikke inneholder noen konserveringsmidler eller bakteriostatisk midler, må aseptisk teknikk brukes. Når væsken er fortynnet, må den blandes forsiktig, men ikke ristes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/365/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. januar 2007

Dato for siste fornyelse: 9. september 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
USA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Beskrivelse	Forfallsdato
Spesifikk forpliktelse 1 – HOS (Hunter Outcome Survey): tilgjengelige data og oppdateringer gis i årlige revurderinger.	31 mars, hvert år
Spesifikk forpliktelse 5: Evaluering av følgende langsiktige kliniske endepunkter primært via HOS. Disse dataene reevalueres årlig, og resultatene rapporteres og diskuteres i de årlige revurderingene. – Vurdering av langsiktig pulmonal morbiditet (f.eks. forekomst av infeksjoner, pulmonal funksjonsstatus) og dødelighet – Vurdering av langsiktig kardiovaskulær morbiditet (f.eks. forekomst av hendelser og EKG-data, der tilgjengelig) samt dødelighet – Vurdering av langsiktige mønstre for GAG-utskilling i urin – Vurdering av langsiktige antistoffnivåer, isotype og korrelasjon med andre terapeutiske parametere	31 mars, hvert år

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Elaprase 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
idursulfase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 6 mg idursulfase. Hver ml inneholder 2 mg idursulfase.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Polysorbat 20
Natriumklorid
Natriumdihydrogenfosfat, monohydrat
Dinatriumhydrogenfosfat, heptahydrat
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

3 ml

4 x 3 ml

10 x 3 ml

6 mg/3 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Elaprase 2 mg/ml sterilt konsentrat
idursulfase
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6 mg/3 ml

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Elaprased 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning idursulfase

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Elaprased er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Elaprased
3. Hvordan du bruker Elaprased
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Elaprased
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Elaprased er, og hva det brukes mot

Elaprased brukes som enzymerstatningsbehandling for å behandle barn og voksne med Hunters syndrom (mukopolysakkaridose II) når nivået av enzymet iduronat-2-sulfatase i kroppen er lavere enn normalt, for å hjelpe til at sykdomssymptomene forbedrer seg. Hvis du lider av Hunters syndrom, blir et karbohydrat, kalt glykosaminoglykan, som normalt brytes ned av kroppen, ikke brutt ned og isteden akkumulert langsamt i forskjellige organer i kroppen. Dette fører til at cellene fungerer unormalt og derved skaper problemer for forskjellige organer i kroppen, som kan føre til ødeleggelse av vev og dårlig funksjon av organer eller organsvikt. Typiske organer hvor glykosaminoglykan hoper seg opp er milten, lungene, hjertet og bindevev. Hos noen pasienter hoper glykosaminoglykan seg også opp i hjernen. Elaprased inneholder et virkestoff som heter idursulfase som virker som en erstatning for enzymet som det er lite av, og dermed brytes dette karbohydratet ned i berørte celler.

Enzym-erstatningsterapi administreres vanligvis som langsiktig behandling.

2. Hva du må vite før du bruker Elaprased

Bruk ikke Elaprased

- dersom du har opplevd alvorlig eller mulig livstruende allergilignende reaksjoner på idursulfase eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) og disse ikke kan behandles med egnet medisinsk behandling.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker dette legemidlet.

Hvis du behandles med Elaprase, kan du oppleve bivirkninger under eller etter en infusjon (se pkt. 4, Mulige bivirkninger). De vanligste symptomene er kløe, utslett, elveblest, feber, hodepine, økt blodtrykk og rødme. Du kan vanligvis fortsatt få dette legemidlet selv om disse symptomene oppstår. Hvis du opplever allergiske bivirkninger etter administrasjon av dette legemidlet, må du kontakte legen din umiddelbart. Du kan få ytterligere medisiner, som antihistaminer og kortikosteroider for å behandle eller bidra til å forhindre reaksjoner av allergisk type.

Dersom det oppstår alvorlige allergiske reaksjoner vil legen din stanse infusjonen umiddelbart, og begynne å gi egnet behandling. Det kan være nødvendig at du legges inn på sykehus.

Din spesifikke genotype (den genetiske sammensetningen av alle aktive gener i kroppsceller, noe som bestemmer de spesifikke egenskapene til en person) kan påvirke hvordan du reagerer på dette legemidlet, samt risikoen for å utvikle antistoffer og infusjonsrelaterte bivirkninger. I noen tilfeller kan såkalte nøytraliserende antistoffer bli produsert, noe som kan svekke virkningen av Elaprase og din reaksjon på behandlingen. Virkningen av produksjon av antistoffer på behandlingsrespons på lang sikt er ikke blitt fastslått. Rådfør deg med lege hvis du trenger mer informasjon.

Registrering

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres. . Snakk med lege hvis du er usikker.

Andre legemidler og Elaprase

Det er ingen kjent interaksjon mellom dette legemidlet og andre legemidler.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Elaprase inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 11,1 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,6 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Elaprase

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Du vil få dette legemidlet under tilsyn av lege eller sykepleier som er kjent med behandlingen av Hunter-syndrom eller andre arvelige stoffskiftesykdommer.

Den anbefalte dosen er en infusjon på 0,5 mg (et halvt milligram) for hver kg du veier.

Elaprase må fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning før bruk. Etter fortynning gis dette legemidlet gjennom en åre (som drypp). Infusjonen varer vanligvis i 1 til 3 timer, og gis hver uke.

Bruk av Elaprase hos barn og ungdom

Den anbefalte dosen for barn og ungdom er den samme som for voksne.

Dersom du tar for mye av Elaprase

Kontakt legen din hvis du har tatt for mye av dette legemidlet.

Dersom du har glemt å ta Elaprase

Kontakt legen din hvis du har gått glipp av en infusjon med Elaprase.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste bivirkninger er milde til moderate og forbundet med infusjonen, men noen kan være alvorlige. Over tid reduseres antallet av disse infusjonsrelaterte reaksjonene.

Hvis du har problemer med å puste, med eller uten blåaktig hudfarge, **må du informere legen din umiddelbart og oppsøke legehjelp med en gang.**

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer) er:

- hodepine
- rødme
- kortpustethet, trangpustethet
- magesmerter, kvalme, oppkast, hyppig og/eller løs avføring
- brystmerter
- elveblest, utslett, kløe, rødlig hud
- feber
- infusjonsrelatert reaksjon (se punktet ”Advarsler og forsiktighetsregler”)

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) er:

- svimmelhet, tremor
- hjertebank, uregelmessig puls, blåaktig hud
- økt blodtrykk, redusert blodtrykk
- pustebesvær, hoste, lave oksygenivåer i blodet
- hoven tunge, fordøyelsesvansker
- leddsmerter
- hovenhet på infusjonsstedet, hovenhet i armer og ben, hovenhet i ansiktet

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) er:

- kortpustethet

Bivirkninger med en hyppighet som ikke er kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- alvorlige allergiske reaksjoner

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Elapraxe

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager misfarging eller tilstedeværelse av fremmedlegemer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Elapraxe

- Virkestoff er idursulfase, som er en form av det humane enzymet iduronat-2-sulfatase. Idursulfase produseres i en human cellelinje gjennom genmanipulering (det omfatter overføring av genetisk informasjon til humane celler i et laboratorium, som deretter produserer ønsket produkt).

Et hetteglass Elapraxe inneholder 6 mg idursulfase. Én ml inneholder 2 mg idursulfase.

- Andre innholdsstoffer er: Polysorbat 20, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfat, monohydrat, dinatriumhydrogenfosfat, heptahydrat, og vann til injeksjonsvæske

Hvordan Elapraxe ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemidlet er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Det leveres i et hetteglass av glass og er en klar til lett opaliserende, fargeløs oppløsning.

Et hetteglass inneholder 3 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Elapraxe leveres i pakningsstørrelser på 1, 4 og 10 hetteglass per eske. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 ΕΛΛΑΣ 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

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

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering samt destruksjon

1. Beregn total dose som skal administreres, og antall hetteglass med Elaprase som er nødvendig.

2. Fortynn den totale nødvendige mengden Elaprase konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning. Det anbefales å administrere hele infusjonsvolumet ved hjelp av et 0,2 µm in-line filter. Utvis forsiktighet for å sikre steriliteten til den tilberedte oppløsningen. Siden Elaprase ikke inneholder noen konserveringsmidler eller bakteriostatisk midler, må aseptisk teknikk brukes. Når væsken er fortynnet, må den blandes forsiktig, men ikke ristes.
3. Oppløsningen må undersøkes visuelt for partikkelutfelling og misfarging før administrasjon. Skal ikke ristes.
4. Det anbefales at administrasjonen starter så snart som mulig. Den kjemiske og fysiske stabiliteten til den fortynnede oppløsningen er vist i 8 timer ved 25 °C.
5. Ikke infunder Elaprase samtidig i samme intravenøse linje som andre legemidler.
6. Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.