

Elaprase

▼ R EF

Shire Sweden

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 2 mg/ml
(en klar till lätt opaliserande, färglös lösning)

Enzymsättningsbehandling för långtidsbehandling av patienter med Hunters syndrom (mukopolysackaridos II, MPS II).

Aktiv substans:

Idursulfas

ATC-kod:

A16AB09

Läkemedel från Shire Sweden omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 11/2019.

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

Indikationer

Elaprase är avsett för långtidsbehandling av patienter med Hunters syndrom (mukopolysackaridos II, MPS II). Heterozygota kvinnor studerades inte i de kliniska prövningarna.

Kontraindikationer

Svår eller livshotande överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll om överkänsligheten inte kan kontrolleras.

Dosering

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

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

Anvisningar för användning finns under Hantering, hållbarhet och förvaring.

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

Särskilda populationer

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

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion: Det finns inga kliniska erfarenheter med patienter med njur- eller leverinsufficiens (se Farmakokinetik).

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

Administreringsätt

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se Hantering, hållbarhet och förvaring.

Varningar och försiktighet

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

Särskild försiktighet ska iakttas när infusion ges till patienter med allvarlig bakomliggande luftvägssjukdom. Dessa patienter skall noga övervakas och infunderas i lämplig klinisk miljö. Försiktighet måste iakttas vid vård och behandling av sådana patienter genom begränsning eller noggrann övervakning av användningen av

antihistamin och andra sedativa läkemedel. Det kan i vissa fall vara nödvändigt att sätta in övertrycksandning.

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

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

Patienter med genotypen med fullständig deletion/stor rearrangering: Pediatriska patienter med genotypen med fullständig deletion/stor rearrangering har hög sannolikhet för att utveckla antikroppar, däribland neutraliserande antikroppar, som

svar på exponering för idursulfas. Patienter med denna genotyp har högre sannolikhet att utveckla infusionsrelaterade biverkningar och tenderar att visa ett dämpat svar som fastställs genom minskad utsöndring av glykosaminoglykaner i urinen, leverstorlek och mjältvolym jämfört med patienter med missens-genotyp. Behandlingen av patienterna måste avgöras i varje enskilt fall (se Biverkningar).

Natrium

Detta läkemedel innehåller 11,1 mg natrium per injektionsflaska motsvarande 0,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverknings-satsnummer dokumenteras.

Interaktioner

Inga formella läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med idursulfas.

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

Graviditet

Kategori B:2.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av idursulfas hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller

indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se Prekliniska uppgifter). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av idursulfas under graviditet.

Amning

Grupp IVa.

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

Fertilitet

Reproduktionsstudier på hanråttor visade inga effekter på manlig fertilitet.

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De biverkningar som rapporterades för de 32 patienter som behandlades med 0,5 mg/kg idursulfas varje vecka i den 52 veckor långa, placebokontrollerade fas II/III-studien TKT024 var nästa alla lindriga till måttliga i sin svårighetsgrad. De vanligaste biverkningarna var infusionsrelaterade reaktioner, av vilka 202 rapporterades hos 22 av 32 patienter efter administrering av totalt 1 580 infusioner. I gruppen som fick placebobehandling

rapporterades 128 infusionsrelaterade reaktioner hos 21 av 32 patienter efter administrering av totalt 1 612 infusioner. Eftersom fler än en infusionsrelaterad reaktion kan ha inträffat vid någon infusion, är ovanstående antal troligtvis överskattat i förhållande till den verkliga frekvensen av infusionsreaktioner. Infusionsrelaterade reaktioner i placebogruppen var av liknande art och svårighetsgrad som de i den behandlade gruppen. De vanligaste av dessa infusionsrelaterade reaktioner omfattade hudreaktioner (hudutslag, klåda, urticaria och erytrem), feber, blodvallning, väsande andning, dyspné, huvudvärk, kräkningar, buksmärta, illamående och bröstsmärta. Frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner minskade med tiden vid fortsatt behandling.

Tabell med biverkningar

Biverkningarna anges i tabell 1 där informationen presenteras efter organsystemklass och frekvens. Frekvensen anges som mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) eller mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Förekomsten av en biverkning hos en enda patient definieras som vanlig i förhållande till det antal patienter som behandlats. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Biverkningar som endast rapporterats under perioden efter marknadsföring inkluderas också i tabellen i frekvenskategorin "ingen känd frekvens" (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

Organsystemklass	Biverkning (föredragen term)
------------------	---------------------------------

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				
				anafylaktoid/ anafylaktisk reaktion
Centrala och perifera nervsystemet				
	huvudvärk	yrsel, tremor		
Hjärtat				
		cyanos, arytmi, takykardi		
Blodkärl				
	blodvallning	hypertoni, hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
	väsande andning, dyspné	hypoxi, bronkospas m, hosta	takypné	
Magtarmkanalen				
	buksmärta, illamående, diarré, kräkningar	svullen tunga, dyspepsi		
Hud och subkutan vävnad				
	urticaria, hudutslag, klåda, erytem			
Muskuloskeletala systemet och bindväv				

		artralgi		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
	feber, bröstsmärta	svullnad på infusionsstäl- let, ansiktsödem , perifera ödem		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				
	infusionsrela- terad reaktion			

Beskrivning av vissa biverkningar:

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

beta-agonist. Den femte patienten, som hade preexisterande kardiopati, diagnostiserades med ventrikulära prematura komplex och lungemboli under studien.

Efter lansering har det förekommit rapporter på anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner (se Varningar och försiktighet).

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

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

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

Den kliniska studien HGT-ELA-038 utvärderade immunogeniteten hos barn i åldern 16 månader till 7,5 år. Under 53-veckorsstudien lämnade 67,9 % (19 av 28) av patienterna minst ett blodprov som

testade positivt för anti-idursulfas-antikroppar, och 57,1 % (16 av 28) testade positivt för antikroppar vid minst 3 på varandra följande studiebesök. Femtiofyra procent av patienterna testade positivt för neutraliserande antikroppar minst en gång och hälften av patienterna testade positivt för neutraliserande antikroppar vid minst 3 på varandra följande studiebesök.

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

Pediatriisk population: De biverkningar som rapporterades i den pediatriiska populationen liknade i allmänhet dem som rapporterades för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Farmakodynamik

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

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

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

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

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

Studie TKT024

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

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

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

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

Effektmått	52 veckors behandling 0,5 mg/kg varje vecka			
	Marginellt viktat (observerad gräns) medelvärde (medelfel)		Genomsnittlig behandlings- skillnad jämfört med placebo (medelfel)	P-värde (jämfört med placebo)
	Idursulfas	Placebo		
Sammansatt (6MWT och % FVC)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
6MWT (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
% predikterad FVC	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
FVC absolut volym (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011

Effektmått	52 veckors behandling 0,5 mg/kg varje vecka			
GAG-nivåer i urin (μg GAG/mg kreatinin)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% förändring av levervolym	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% förändring av mjältvolym	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Totalt 11 av 31 (36 %) patienter i gruppen med behandling varje vecka mot 5 av 31 (16 %) patienter i placebogruppen fick en ökning av FEV₁ med minst 0,2 l vid eller före studiens slut, vilket tyder på en dosrelaterad förbättring av luftvägsobstruktionen. Patienterna i gruppen med behandling varje vecka fick en kliniskt signifikant genomsnittlig förbättring på 15 % av FEV₁ i slutet av studien.

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

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

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

Ungefär hälften av patienterna i gruppen med behandling varje vecka (15 av 32; 47 %) hade hypertrofi av vänster kammare vid baslinjen, definierad som LVM-index $>103 \text{ g/m}^2$. Av dessa hade 6 (40 %) normaliserad LVM vid slutet av studien.

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

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

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

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

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

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

De minskningar av lever- och mjältvolym som observerades vid slutet av studie TKT024 (vecka 53) kvarstod under

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

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

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

Studie HGT-ELA-038

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

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

Analyser av genotyper hos patienter i studien HGT-ELA-038: Patienterna klassificerades i följande grupper: missens (13), fullständig deletion/stor rearrangering (8) och läsramsförkjutning/spitsade sätesmutationer (5). En patient klassificerades inte/gick inte att klassificera.

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

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

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "godkännande i undantagsfall". Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är

sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

Farmakokinetik

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

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

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

	Studie			
	HGT-ELA-038	TKT024		
Ålder (år)	1,4 till 7,5 (n=27)	5 till 11 (n=11)	12 till 18 (n=8)	>18 (n=9)
C _{max} (µg/ml) Medelvärde ± SD	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
AUC _{0-∞} (min*µg/ml)	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5

Medelvärde ± SD				
CL (ml/min/kg) Medelvärde ± SD	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V _{ss} (ml/kg) Medelvärde ± SD	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

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

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

Vikt (kg)	<20 (n=17)	≥20 och <30 (n=18)	≥30 och <40 (n=9)	≥40 och <50 (n=5)	≥50 (n=6)
C _{max} (µg/ml) Medelvärde ± SD	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
AUC _{0-∞} (min*µg/ml)	206,2 ± 33,9	234,3 ± 103,0	231,1 ± 681,0	260,2 ± 113,8	251,3 ± 86,2
CL (ml/min/kg)	2,5 ± 0,5	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,6	2,4 ± 1,0	2,4 ± 1,1

Medelvärde ± SD					
V _{ss} (ml/kg)	321 ± 105	397 ± 528	171 ± 52	160 ± 59	181 ± 34

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

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

Prekliniska uppgifter

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

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

Djurstudier har visat utsöndring av idursulfas i bröstmjölk.

Innehåll

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

Hjälpämnen: Polysorbat 20, natriumklorid, dinatriumfosfatheptahydrat, natriumdivätefosfatmonohydrat, vatten för injektionsvätskor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 0,482 mmol natrium.

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

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns under Hantering, hållbarhet och förvaring.

Hållbarhet, förvaring och hantering

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

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

Efter utspädning skall lösningen blandas försiktigt, men inte skakas.

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

Efter spädning

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

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 2 mg/ml (en klar till lätt opaliserande, färglös lösning)

3 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

4 x 3 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

10 x 3 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*