

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Elaprased 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 3 ml bevat 6 mg idursulfase. Elke ml bevat 2 mg idursulfase.

Idursulfase wordt in een continue menselijke cellijn met behulp van recombinant-DNA-technologie geproduceerd.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Een heldere tot iets melkachtige, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Elaprased is geïndiceerd voor de langdurige behandeling van patiënten met het Hunter-syndroom (mucopolysaccharidose II, MPS II).

In het klinisch onderzoek werden geen heterozygote vrouwen opgenomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Elaprased mag uitsluitend plaatsvinden onder toezicht van een arts of andere professionele zorgverlener met ervaring in de behandeling van patiënten met MPS II of andere erfelijke stofwisselingsziekten.

Bij patiënten die verscheidene maanden in de kliniek zijn behandeld en die de infusies goed verdragen kan het thuis laten plaatsvinden van de infusie met Elaprased worden overwogen. Infusie thuis mag alleen plaatsvinden onder toezicht van een arts of andere medische beroepskracht.

Elaprased wordt elke week gedurende een periode van 3 uur via een intraveneuze infusie toegediend met een dosis van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht. Deze periode kan geleidelijk worden verminderd tot 1 uur als er geen infusiegerelateerde bijwerkingen worden waargenomen (zie rubriek 4.4).

Zie rubriek 6.6 voor instructies voor bereiding en toediening.

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

Er is geen klinische ervaring met patiënten met een nier- of leverinsufficiëntie beschikbaar. Zie rubriek 5.2.

Oudere patiënten

Er is geen klinische ervaring met patiënten ouder dan 65 jaar beschikbaar.

Kinderen

De dosis voor kinderen en adolescenten is wekelijks 0,5 mg/kg lichaamsgewicht. Zie voor instructies voor het bereiden en toedienen rubriek 6.6. Er is geen klinische ervaring met kinderen jonger dan 5 jaar beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten die met idursulfase worden behandeld, kunnen zich mogelijk infusiegerelateerde bijwerkingen voordoen (zie rubriek 4.8). Tijdens klinisch onderzoek waren de meest voorkomende infusiegerelateerde bijwerkingen onder meer huidreacties (huiduitslag, pruritus, urticaria), pyrexie, hoofdpijn, hypertensie en roodheid in het gezicht. De infusiegerelateerde bijwerkingen werden behandeld of verlicht door het vertragen van de infusiesnelheid, het onderbreken van de infusie, of door het toedienen van geneesmiddelen, zoals antihistaminen, antipyretica, een lage dosis corticosteroiden (prednison en methylprednisolon), of verneveling met een bèta-agonist. Tijdens klinisch onderzoek staakte geen van de patiënten de behandeling als gevolg van een infusiegerelateerde bijwerking.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van een infusie aan patiënten met een ernstige onderliggende luchtwegziekte. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden bewaakt en moeten in een geschikte klinische omgeving worden geïnfundeerd. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij de behandeling van deze patiënten door het beperken of zorgvuldig bewaken van het gebruik van antihistamine en andere sedativa. In sommige gevallen kan *positive airway pressure* noodzakelijk zijn.

Overweeg het uitstellen van de infusie bij patiënten die zich met een acute febriele respiratoire aandoening presenteren. Voor patiënten die aanvullend zuurstof gebruiken moet deze behandeling tijdens de infusie direct beschikbaar zijn voor het geval zich een infusiegerelateerde bijwerking voordoet.

Patiënten die IgM- of IgG-antilichamen ontwikkelen, hebben een verhoogd risico op infusiegerelateerde en andere bijwerkingen, er zijn echter geen IgE-antistoffen waargenomen.

Anafylactische reacties, die levensbedreigend kunnen zijn, zijn, net als bij elk ander intraveneus eiwitproduct, ook waargenomen bij sommige patiënten die met Elapraxe worden behandeld. Pas in een laat stadium optredende symptomen van en aanwijzingen voor anafylactische reacties zijn tot aan 24 uur na een eerste reactie waargenomen. Als een anafylactische reactie optreedt moet de infusie onmiddellijk worden opgeschort en moet met de juiste behandeling en met observatie worden gestart. De geldende medische standaard voor spoedeisende medische behandeling moet in acht worden genomen. Patiënten die ernstige of refractaire anafylactische reacties ervaren, kunnen langdurige klinische bewaking nodig hebben. Patiënten die anafylactische reacties hebben ervaren moeten met de benodigde voorzichtigheid worden behandeld wanneer Elapraxe opnieuw wordt toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen officiële onderzoeken verricht naar de interacties van Elapraxe met andere geneesmiddelen.

Vanwege het metabolisme van idursulfase in cellulaire lysosomen wordt idursulfase niet gezien als kandidaat voor cytochroom P450-gemedieerde interacties.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Tijdens reproductieonderzoek bij mannelijke ratten werden geen effecten op de mannelijke fertiliteit waargenomen.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van idursulfase bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Elaprasedipyrone te vermijden tijdens de zwangerschap.

Het is niet bekend of idursulfase ook bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat idursulfase in moedermelk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Elaprasedipyrone moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met Elaprasedipyrone voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen van geneesmiddelen die werden gemeld voor de 32 patiënten die wekelijks met 0,5 mg/kg Elaprasedipyrone werden behandeld in het 52 weken durende fase II/III placebogecontroleerde onderzoek waren bijna allemaal licht tot matig in ernst. Het meest kwamen infusiegerelateerde bijwerkingen voor, 202 daarvan werden gemeld bij 22 van de 32 patiënten na toediening van in totaal 1580 infusies. In de groep die met een placebo werd behandeld werden na toediening van in totaal 1612 infusies 128 infusiegerelateerde bijwerkingen bij 21 van de 32 patiënten gemeld. Omdat er tijdens een enkele infusie meer dan één infusiegerelateerde reactie kan zijn opgetreden is het waarschijnlijk dat de bovenstaande getallen hoger zijn dan de werkelijke incidentie van infusiereacties. In aard en ernst waren infusiegerelateerde bijwerkingen in de placebogroep vergelijkbaar met die in de behandelgroep. De meest voorkomende infusiegerelateerde bijwerkingen waren onder meer huidreacties (huiduitslag, pruritus, urticaria), pyrexie, hoofdpijn en hypertensie. De frequentie van infusiegerelateerde bijwerkingen nam bij het voortzetten van de behandeling met de tijd af.

In de hierna volgende tabel worden de bijwerkingen van geneesmiddelen gemeld, waarbij de informatie is ingedeeld op systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($> 1/10$) of vaak ($> 1/100$, $< 1/10$). Gezien het aantal behandelde patiënten is bij optreden van de bijwerking bij één enkele patiënt de frequentie aangeduid als 'vaak'. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Bijwerkingen die uitsluitend tijdens de post-marketing-periode zijn gemeld, zijn ook in de tabel opgenomen, waarbij de frequentie is aangegeven als 'niet bekend'.

Bijwerkingen van geneesmiddelen werden gedefinieerd als door de behandeling optredende voorvallen waarbij causaliteit wordt vermoed en hiervan werden alle niet-ernstige voorvallen die bij een enkele patiënt slechts éénmaal werden gemeld, uitgesloten; uit de behandeling voortkomende voorvallen met een extra incidentie van minimaal 9% in vergelijking met het gebruik van een placebo werden ook als bijwerkingen van het geneesmiddel beschouwd.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen van geneesmiddelen (voorkeursterm)		
	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, <1/10)	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			
			Anafylactoïde reactie
Zenuwstelselaandoeningen			
	Hoofdpijn	duizeligheid, tremor	
Hartaandoeningen			
		Cyanose, aritmie, tachycardie	
Bloedvataandoeningen			
	Hypertensie, roodheid in het gezicht	Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
	Piepende ademhaling, dyspneu	Hypoxie, tachypneu, bronchospasme, hoesten	
Maagdarmsstelselaandoeningen			
	Buikpijn, misselijkheid, dyspepsie, diarree	Gezwellen tong	
Huid- en onderhuidaandoeningen			
	Urticaria, huiduitslag, pruritus	Erytheem	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			
	Pijn op de borst	Artralgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
	Infusiegerelateerde reactie, koorts, zwelling op de infusieplaats	Gezichtsoedeem, perifeer oedeem	

Over alle onderzoeken genomen werden bij in totaal 5 patiënten die wekelijks of om de week 0,5 mg/kg ontvingen ernstige bijwerkingen gemeld. Vier patiënten maakten tijdens een of verscheidene infusies een hypoxische episode door, waardoor zuurstoftherapie noodzakelijk was bij 3 patiënten die een ernstige onderliggende obstructieve aandoening van de luchtwegen hadden (bij 2 van deze patiënten ging het om een al bestaande tracheostomie). De ernstigste episode trad op bij een patiënt met een febrile respiratoire aandoening en werd in verband gebracht met hypoxie tijdens de infusie, wat in een kortdurende epileptische aanval resulteerde. Bij de vierde patiënt, bij wie de onderliggende ziekte minder ernstig was, verdwenen de klachten spontaan kort nadat de infusie werd onderbroken. Deze voorvallen traden niet op bij volgende infusies waarbij een langzamere infusiesnelheid werd gebruikt en met toediening van pre-infusie-geneesmiddelen, gewoonlijk een lage dosis steroïden, antihistaminen en verneveling van een bèta-agonist. De vijfde patiënt, met reeds bestaande cardiopathie, werd tijdens het onderzoek gediagnosticeerd met ventriculaire extrasystolen en longembolie.

Er zijn na het in de handel brengen meldingen gedaan van anafylactische reacties. Zie rubriek 4.4 voor aanvullende informatie.

Over alle onderzoeken genomen ontwikkelden 53/107 patiënten (50%) op enig moment anti-idursulfase IgG-antilichamen. Negen van de IgG-positieve patiënten testten ook positief voor IgM-antilichamen en 4 patiënten testten positief voor IgA-antilichamen. Bovendien ontwikkelde één patiënt die niet IgG-positief was tijdelijk IgM-antistoffen en blijvend IgA-antistoffen. In totaal werden bij 26/107 patiënten (24%) neutraliserende antilichamen aangetroffen. In het 52 weken durende onderzoek trad in de weken 18 tot 27 een piek op in het percentage seropositiviteit en dat daalde daarna gestaag gedurende de rest van het onderzoek.

Over het algemeen was de kans op infusiegerelateerde bijwerkingen groter bij patiënten die positief testten op IgG-antilichamen dan bij degenen bij wie de test niet positief was. Het totale percentage infusiegerelateerde bijwerkingen daalde echter met de tijd, ongeacht de status voor wat betreft antilichamen. De daling van GAG-uitscheiding in de urine was iets lager bij patiënten bij wie circulerende anti-idursulfase antilichamen werden ontdekt.

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring opgedaan met overdosering van Elapraxe.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Spijsverteringskanaal en metabolisme – enzymen, ATC-code: A16AB09.

Het Hunter-syndroom is een X-gebonden ziekte die door te lage waarden van het lysosomaal enzym iduronaat-2-sulfatase wordt veroorzaakt. Door het klieven van de aan oligosaccharide verbonden sulfaatdeeltjes breekt iduronaat-2-sulfatase de glycosaminoglycanen (GAG) dermatansulfaat en heparansulfaat af. Als gevolg van het ontbreken van of een defect aan het enzym iduronaat-2-sulfatase bij patiënten met het Hunter-syndroom stapelen de glycosaminoglycanen zich in de cellen progressief op, hetgeen leidt tot cellulaire stuwning, organomegalie, weefselvernietiging en disfunctie van het orgaansysteem.

Idursulfase is een gezuiverde vorm van het lysosomaal enzym iduronaat-2-sulfatase dat wordt geproduceerd in een humane cellijn, hetgeen zorgt voor een humaan glycosylatieprofiel dat analoog is aan het van nature voorkomende enzym. Idursulfase wordt uitgescheiden als een 525-aminozuur glycoproteïne en bevat 8 N-gebonden glycosylatieplaatsen die door complexe, hybride, en oligosaccharideketens van het hoog-mannose type worden bezet. Idursulfase heeft een molecuulgewicht van ongeveer 76 kD.

Bij behandeling van patiënten met het Hunter-syndroom met intraveneus Elapraxe geeft dit een exogeen enzym voor opname in cellulaire lysosomen. Mannose-6-fosfaatresten (M6P) op de oligosaccharideketens maken een specifieke binding van het enzym aan de M6P-receptoren op het celoppervlak mogelijk, hetgeen leidt tot cellulaire internalisatie van het enzym, waar het zich richt op intracellulaire lysosomen waardoor vervolgens afbraak van geaccumuleerd GAG plaatsvindt.

In totaal werden 108 mannelijke patiënten met het Hunter-syndroom met een grote verscheidenheid aan symptomen in twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken ingeschreven. De behandeling van 106 van deze patiënten werd voortgezet in twee aanvullende onderzoeken met open-label.

In een 52 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek ontvingen 96 patiënten in leeftijd variërend van 5 tot 31 jaar elke week Elapraxe 0,5 mg/kg (n=32) of om de week Elapraxe 0,5 mg/kg (n=32) of een placebo (n=32). In het onderzoek waren patiënten opgenomen met een gedocumenteerde deficiëntie in de enzymactiviteit van iduronaat-2-sulfatase, een percentage voorspelde FVC < 80%, terwijl de ernst van de ziekte bij de patiënten zeer verschillend was.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een uit twee onderdelen samengestelde score gebaseerd op de som van de positie van de verandering vanaf de uitgangssituatie tot aan het eind van het onderzoek in de afstand die gedurende zes minuten kan worden gewandeld (6 minuten wandeltest of 6MWT) als maat voor uithoudingsvermogen, en een percentage voorspelde geforceerde vitale capaciteit (FVC) als

maat voor de longfunctie. Bij patiënten die wekelijks werden behandeld verschilde dit eindpunt significant van dat bij gebruik van een placebo ($p=0,0049$).

Aanvullende analyses van klinisch voordeel werden uitgevoerd bij individuele onderdelen van de samengestelde score voor het primaire eindpunt, de absolute veranderingen in de FVC, de absolute veranderingen in de GAG-waarden in urine, het volume van lever en milt, de bepaling van het geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV_1), en de veranderingen in de linkerventrikelmassa (LVM).

Eindpunt	52 weken behandeling elke week 0,5 mg/kg			
	Marginaal gewogen (waargenomen marge) Mean (SE)		Gemiddelde behandelverschil in vergelijking met placebo (SE)	P-waarde (in vergelijking met placebo)
	Idursulfase	Placebo		
Samengesteld (6MWT en %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
% voorspelde FVC	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
FVC absolute volume (l)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
GAG-waarden in urine (μg GAG/mg creatinine)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	< 0,0001
% verandering in volume van de lever	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	< 0,0001
% verandering in volume van de milt	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	< 0,0001

In totaal 11 van de 31 (36%) patiënten uit de groep die wekelijks werd behandeld versus 5 van de 31 (16%) patiënten in de placebogroep ervoeren een stijging van de FEV_1 van minimaal 0,02 l bij of voor het eind van het onderzoek, hetgeen wijst op een dosisgerelateerde verbetering van de luchtwegobstructie. De patiënten in de groep die wekelijks werd behandeld ervoeren aan het eind van het onderzoek een klinisch significante verbetering van gemiddeld 15% van de FEV_1 .

Bij 50% van de patiënten die wekelijks werden behandeld waren de GAG-waarden in urine onder de bovengrens van normaal (gedefinieerd als 126,6 μg GAG/mg creatinine) genormaliseerd.

Van de 25 patiënten uit de groep die wekelijks werd behandeld bij wie bij de Ausgangssituatie een afwijkend grote lever was vastgesteld werd aan het eind van het onderzoek bij 80% (20 patiënten) een kleiner volume van de lever geconstateerd, waarbij dit volume weer binnen het normale bereik viel.

Van de 9 patiënten uit de groep die wekelijks werd behandeld bij wie bij de Ausgangssituatie een afwijkend grote milt was vastgesteld, werd aan het eind van het onderzoek geconstateerd dat het volume van de milt bij 3 van deze patiënten genormaliseerd was.

Bij ongeveer de helft van de patiënten uit de groep die wekelijks werd behandeld (15 van de 32; 47%) was bij de Ausgangssituatie sprake van linkerventrikelhypertrofie, gedefinieerd als LVM index > 103 g/m^2 . Aan het eind van het onderzoek hadden 6 hiervan (40%) een genormaliseerde LVM.

Alle patiënten ontvingen in een uitbreiding van dit onderzoek (TKT024EXT) gedurende maximaal 3,2 jaar wekelijks idursulfase.

Bij de patiënten die oorspronkelijk aan TKT024 werden gerandomiseerd voor wekelijks idursulfase trad de gemiddelde maximale verbetering op in de afstand die in zes minuten kan worden gelopen in maand 20 en het gemiddelde percentage voorspelde FVC bereikte zijn hoogtepunt in maand 16.

Bij alle patiënten werden op de gelopen afstand 6MWT bij het merendeel van de geteste tijdpunten statistisch significante gemiddelde stijgingen gezien ten opzichte van de uitgangssituatie (TKT024-uitgangssituatie voor idursulfase-patiënten in TKT024 en week-53-uitgangssituatie voor placebopatiënten in TKT024), met significante stijgingen van gemiddelden en percentages variërend van respectievelijk 13,7 m tot 41,5 m en van 6,4% tot 11,7% (maximum in maand 20). Op de meeste geteste tijdpunten verbeterde de loopafstand bij patiënten die oorspronkelijk uit de TKT024-groep met wekelijkse behandeling kwamen meer dan bij de patiënten in de twee andere behandelgroepen.

Bij alle patiënten was het gemiddelde percentage voorspelde FVC in maand 16 significant gestegen, hoewel de waarde in maand 36 gelijk was aan de waarde bij de uitgangssituatie. Bij patiënten met de ernstigste longfunctiestoornis bij de uitgangssituatie (gemeten aan de hand van het percentage voorspelde FVC) trad over het algemeen de minste verbetering op.

Bij elk van de voorafgaande TKT024 behandelgroepen werden bij de meeste bezoeken statistisch significante stijgingen van het absolute FVC-volume ten opzichte van de uitgangssituatie gezien. De gemiddelde veranderingen varieerden van 0,07 l tot 0,31 l en het percentage varieerde van 6,3% tot 25,1% (maximum in maand 30). De veranderingen in gemiddelden en percentages vanaf de uitgangssituatie voorafgaand aan de behandeling waren over alle tijdpunten het grootst in de groep patiënten van het TKT024-onderzoek die de wekelijkse dosering hadden ontvangen.

Bij hun laatste bezoek werden bij 21/31 patiënten in de TKT024 wekelijkse groep, 24/32 in de TKT024 groep die om de week idursulfase hadden ontvangen en 18/31 patiënten in de TKT024 placebogroep definitief genormaliseerde GAG-waarden in urine gemeten die onder de bovengrens van normaal lagen. De wijzigingen in de GAG-waarden in urine waren de eerste tekenen van een klinische verbetering bij behandeling met idursulfase en de grootste daling in GAG-waarden in urine werden bij alle behandelgroepen in de eerste vier maanden van de behandeling gezien; de veranderingen vanaf maand 4 tot maand 36 waren klein. Hoe hoger de GAG-waarden in urine bij de uitgangssituatie, des te groter was de daling van de GAG-waarde in urine bij behandeling met idursulfase.

De afname van de omvang van lever en milt die aan het eind van onderzoek TKT024 (week 53) werd waargenomen werd tijdens het uitbreidingsonderzoek (TKT024EXT) bij alle patiënten gehandhaafd, ongeacht aan welke eerdere behandeling de patiënten waren toegewezen. In maand 24 was het leverbolume bij 73% van de patiënten met hepatomegalie bij de uitgangssituatie (52 van de 71) genormaliseerd. Bovendien daalde bij alle eerder behandelde patiënten het gemiddelde leverbolume in maand 8 tot vrijwel de maximale omvang, waarbij in maand 36 een lichte stijging werd waargenomen. De daling van het gemiddelde leverbolume werd gezien ongeacht de leeftijd, de ernst van de ziekte, de status van de antistoffen of de status van de neutraliserende antistoffen. Het miltvolume was in maand 12 en 24 bij 9,7% van de patiënten met splenomegalie in TKT024 in de behandelgroep met wekelijks idursulfase genormaliseerd.

Binnen elk van de TKT024-behandelgroepen bleef de gemiddelde cardiale LVMI gedurende 36 maanden behandeling met idursulfase stabiel.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar die aantonen dat het middel een gunstig effect heeft op de neurologische verschijnselen van de aandoening.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal alle nieuwe informatie die ieder jaar beschikbaar kan komen, beoordelen en zonodig zal deze SPC worden aangepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Idursulfase wordt opgenomen door selectieve receptor-gemedieerde mechanismen waarbij binding aan mannose 6-fosfaatreceptoren plaatsvindt. Bij internalisatie van de cellen wordt het middel binnen cellulaire lysosomen gelokaliseerd, waardoor de verspreiding van het eiwit wordt beperkt. Degradatie van idursulfase wordt bereikt door gewoonlijk goed begrepen eiwithydrolysemechanismen voor het produceren van kleine peptiden en aminozuren, daarom wordt niet verwacht dat nier- en leverfunctiestoornissen de farmacokinetiek van idursulfase beïnvloeden.

De farmacokinetiek werd bij 10 patiënten in week 1 en week 27 beoordeeld na wekelijkse toediening van 0,5 mg/kg in de vorm van een 3 uur durende infusie. Na 27 weken behandeling bleken geen verschillen in de parameters van de farmacokinetiek te zijn opgetreden.

Parameter	Week 1 (SD)	Week 27 (SD)
C_{max} (µg/ml)	1,5 (0,6)	1,1 (0,3)
AUC (min* µg/ml)	206 (87)	169 (55)
$T_{1/2}$ (min)	44 (19)	48 (21)
Kl (ml/min/kg)	3,0 (1,2)	3,40 (1,0)
V_{ss} (% BW)	21 (8)	25 (9)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij een enkele dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit en toxiciteit voor de mannelijke fertiliteit.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Bij dieronderzoek is aangetoond dat idursulfase in de moedermelk wordt uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 20
Natriumchloride
Natriumfosfaat dibasisch, heptahydraat
Natriumfosfaat monobasisch, monohydraat
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden, met uitzondering van die middelen die in rubriek 6.6 worden genoemd.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is gedurende 8 uur bij 25 °C aangetoond.

Voor wat de veiligheid betreft, moet het verdunde product vanuit microbiologisch gezichtspunt onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn de opslagduur voorafgaand aan gebruik en de opslagvoorwaarden bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Dit mag niet langer zijn dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 2 tot 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C)

Niet in de vriezer bewaren

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3 ml concentraat voor oplossing voor infusie in een 5 ml injectieflacon (type 1-glas) met een stop (van fluor-hars gecoat butylrubber) en een eendelig afsluitkapje met afscheurschijfje.

Verpakkingen van 1, 4 en 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke injectieflacon Elapraxe is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en bevat 6 mg idursulfase in een oplossing van 3 ml. Elapraxe is bedoeld voor intraveneuze infusie en moet voorafgaand aan gebruik worden verdund in een natriumchlorideoplossing voor infusie van 9 mg/ml (0,9%).

- Bepaal het aantal op te lossen injectieflacons op basis van het individuele gewicht van de patiënt en de aanbevolen dosis van 0,5 mg/kg.
- De oplossing mag niet worden gebruikt als deze verkleurd is of als er deeltjes worden waargenomen. Niet schudden.
- Zuig het berekende volume Elapraxe op uit het juiste aantal injectieflacons.
- Verdun het totale benodigde volume Elapraxe in 100 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Men dient ervoor te zorgen dat de geprepareerde oplossing steriel blijft aangezien Elapraxe geen conserveringsmiddelen of bacteriostatische stoffen bevat; er dient gebruik gemaakt te worden van aseptische technieken. Na verdunning mag de oplossing niet worden geschud, maar moet voor vermenging voorzichtig heen en weer worden bewogen.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Human Genetic Therapies AB, Svärdvägen 11D, 182 33 Danderyd, Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/365/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

08.01.2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
- C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E)
BESTANDDE(E)L(EN) EN >HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzame bestanddeel

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

Shire
300 Patriot Way
Lexington, MA 02421
VS

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Shire Human Genetic Therapies AB
Åldermansgatan 13, 227 64 Lund
Zweden

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG
EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Farmacovigilantiesysteem

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet ervoor zorgen dat het systeem van farmacovigilantie, zoals beschreven in versie 03, gepresenteerd in module 1.8.1 van de aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen, is geïnstalleerd en goed werkt voordat het product in de handel wordt gebracht en terwijl het product verkrijgbaar is.

Risicobeheersingsplan

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplicht zich tot het verrichten van onderzoek en de aanvullende farmacovigilantie-activiteiten die in het farmacovigilantieplan zijn uiteengezet, zoals overeengekomen in versie 02 van het risicobeheersingsplan zoals gepresenteerd in module 1.8.2 van de aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen en eventuele volgende updates van het risicobeheersingsplan die door de CHMP zijn goedgekeurd.

Zoals is aangegeven in de CHMP-richtlijn over risicobeheersingssystemen voor geneesmiddelen voor humaan gebruik moet een bijgewerkte risicobeheersingsplan tegelijkertijd met de volgende periodieke veiligheidsupdate (PSUR) worden ingediend.

Daarnaast moet een bijgewerkt risicobeheersingsplan worden ingediend

- * wanneer nieuwe informatie wordt ontvangen die invloed kan hebben op de huidige veiligheidsspecificatie, het huidige farmacovigilantieplan of de huidige activiteiten ter minimalisatie van het risico
- * binnen 60 dagen na het bereiken van een belangrijke mijlpaal (wat betreft farmacovigilantie of minimalisering van risico's)
- * op verzoek van de EMA.

C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient het navolgende klinisch onderzoeksprogramma af te ronden. De resultaten hiervan zullen de basis vormen van de jaarlijkse herbeoordeling van de baten/risicoverhouding.

Specifieke verplichting 1: HOS (Hunter Outcome Survey): de beschikbare gegevens en updates zullen in het kader van de jaarlijkse herbeoordelingen worden verstrekt.

Specifieke verplichting 2: Subonderzoek naar immunogeniciteit: de beschikbare gegevens en updates zullen in het kader van de jaarlijkse herbeoordelingen worden verstrekt.

Specifieke verplichting 3: Subonderzoek bij populatie jonger dan 5 jaar: de beschikbare gegevens en updates zullen in het kader van de jaarlijkse herbeoordelingen worden verstrekt.

Specifieke verplichting 4: Het binnen de jaarlijkse herbeoordelingen indienen van gegevens betreffende immunogeniciteit na opnieuw blootstellen aan idursulfase.

Specifieke verplichting 5: Evalueren van de volgende klinische eindpunten op lange termijn, voornamelijk via de HOS. Deze gegevens worden jaarlijks opnieuw beoordeeld en de resultaten worden binnen de jaarlijkse herbeoordelingen gemeld en besproken.

- Beoordeling van de pulmonale morbiditeit op lange termijn (bv. incidentie van infecties, status van de pulmonale functie) en mortaliteit
- Beoordeling van de cardiovasculaire morbiditeit op lange termijn (bv. incidentie van voorvallen, en echocardiografische gegevens, indien beschikbaar) en mortaliteit
- Beoordeling van urinaire GAG-excretiepatronen op lange termijn
- Beoordeling van de niveaus van antistoffen op lange termijn, isotype en correlatie met andere therapeutische parameters

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING / 1, 4, 10 INJECTIEFLACONS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Elaprase 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Idursulfase

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke injectieflacon bevat 6 mg idursulfase. Elke ml bevat 2 mg idursulfase.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Polysorbaat 20
Natriumchloride
Natriumfosfaat dibasisch, heptahydraat
Natriumfosfaat monobasisch, monohydraat
Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon [4, 10 injectieflacons] met 3 ml concentraat voor oplossing voor infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MMM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast
Niet in de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Human Genetic Therapies AB, Svärdvägen 11D, 182 33 Danderyd, Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/365/001-003

13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Niet van toepassing. In overeenstemming met de leidraad betreffende de braille-vereisten voor de etikettering en de bijsluiters; er is geen noodzaak om braille op de verpakking van de producten te plaatsen die uitsluitend zijn bedoeld voor toediening door professionele zorgverleners, zoals het geval is met Elaprase.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Elaprase 2 mg/ml steriel concentraat
Idursulfase
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MMM/JJJ}

4. PARTIJNUMMER

Partij {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast
Niet in de vriezer bewaren

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Elaprased 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie Idursulfase

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Elaprased en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Elaprased gebruikt
3. Hoe wordt Elaprased gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt Elaprased bewaard
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS ELAPRASE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Elaprased wordt gebruikt als enzymvervangende therapie voor de behandeling van Hunter-syndroom (mucopolysaccharidose II) indien het niveau van het enzym iduronaat-2-sulfatase in het lichaam lager is dan normaal. Als u lijdt aan het Hunter-syndroom wordt een koolhydraat met de naam glycosaminoglycaan dat gewoonlijk in uw lichaam wordt afgebroken niet afgebroken en hoopt dit zich langzaam in verscheidene cellen in uw lichaam op. Hierdoor gaan deze cellen abnormaal functioneren, wat problemen voor verschillende organen in uw lichaam veroorzaakt en wat kan leiden tot weefselafbraak en orgaanfalen. Elaprased werkt door het enzym te vervangen dat te weinig beschikbaar is in uw lichaam en breekt daardoor in de aangetaste cellen dit koolhydraat af.

Enzymvervangings therapie wordt gewoonlijk als langetermijnbehandeling toegediend.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ELAPRASE GEBRUIKT

Gebruik Elaprased niet:

Als u allergisch (overgevoelig) bent voor idursulfase of voor één van de andere bestanddelen van Elaprased.

Wees extra voorzichtig met Elaprased

Als u met Elaprased wordt behandeld, ervaart u mogelijk tijdens of na de infusie bijwerkingen (zie rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen). De meest voorkomende bijwerkingen zijn jeuk, uitslag, galbulten, koorts, hoofdpijn, verhoogde bloeddruk en blozen (roodheid in het gezicht). Het optreden van deze symptomen verhindert de toediening van Elaprased meestal niet. Als u na toediening van Elaprased een allergische bijwerking constateert, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Mogelijk wordt aan u aanvullende medicatie zoals antihistaminen en corticosteroïden toegediend om u te behandelen voor allergie-achtige bijwerkingen of om deze te voorkomen.

Als zich ernstige allergische (lijkend op anafylactische) reacties voordoen, zal uw arts de infusie onmiddellijk staken, waarna met een voor u geschikte behandeling wordt gestart. Het kan zijn dat u in het ziekenhuis moet blijven.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Er is geen interactie bekend van Elaprase met andere geneesmiddelen.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik van Elaprase met voedsel en drank:

Gezien de wijze waarop het product in het lichaam wordt afgebroken is interactie met voedsel of drank onwaarschijnlijk.

Zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van Elaprase wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Elaprase kan in de moedermelk terechtkomen, en daarom moet u als u borstvoeding geeft hierover met uw arts of apotheker praten voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet bekend of Elaprase de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloedt.

3. HOE WORDT ELAPRASE GEBRUIKT

Elaprase mag uitsluitend worden gebruikt onder toezicht van een arts of andere professionele zorgverlener (bv. een verpleegkundige) die bekend is met de behandeling van het Hunter-syndroom of andere erfelijke stofwisselingsziekten.

Elaprase dient voor gebruik te worden verdund in 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. De gebruikelijke dosering is een infuus met 0,5 mg (een halve milligram) voor elke kilo van uw lichaamsgewicht. Na verdunning wordt Elaprase via een ader toegediend (druppelinfuus). De infusie duurt gewoonlijk 1 tot 3 uur en wordt elke week gegeven.

Wat u moet doen als u meer van Elaprase heeft gebruikt dan u zou mogen

Er is geen ervaring opgedaan met overdoses Elaprase.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Elaprase te gebruiken

Als u een infusie met Elaprase hebt gemist, neem dan contact op met uw arts.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Elaprase bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig van aard en hangen samen met de infusie, maar sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Met de tijd nemen deze infusiegerelateerde bijwerkingen in aantal af.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen bij meer dan 1 op de 10 patiënten voor) zijn:

- hoofdpijn
- verhoogde bloeddruk, blozen (roodheid in het gezicht)
- kortademigheid, piepende ademhaling
- buikpijn, misselijkheid

- pijn op de borst
- galbulten, uitslag, jeuk
- koorts, en zwelling op de infusieplaats
- infusiegerelateerde reactie (zie de rubriek 'Wees extra voorzichtig met Elaprase')

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen bij meer dan 1 op de 100 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten voor) zijn:

- duizeligheid, tremor
- snelle hartslag, onregelmatige hartslag, blauwachtige huid
- verlaagde bloeddruk
- problemen met ademen, hoesten, versnelde ademhaling, lage zuurstofwaarden in uw bloed
- diarree, gezwollen tong
- roodheid van de huid
- pijn in de gewrichten
- zwelling van de ledematen, zwelling in het gezicht

Bijwerkingen waarvan de frequentie onbekend is

- Ernstige allergische reacties

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u problemen hebt met ademen, waarbij het niet uitmaakt of uw huid daarbij wel of niet blauwachtig is.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5. HOE WORDT ELAPRASE BEWAARD

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Elaprase niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket na de letters EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C)

Niet in de vriezer bewaren.

Gebruik Elaprase niet als u merkt dat er sprake is van verkleuring of aanwezigheid van andere vreemde deeltjes.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Elaprase

Het werkzame bestanddeel is idursulfase, wat een vorm van het menselijke enzym iduronaat-2-sulfatase is. Idursulfase wordt met behulp van genetische manipulatie in een menselijke cellijn gemaakt.

Elke injectieflacon Elaprase bevat 6 mg idursulfase. Elke ml bevat 2 mg idursulfase.

De andere bestanddelen zijn

- Polysorbaat 20
- Natriumchloride
- Natriumfosfaat dibasisch, heptahydraat
- Natriumfosfaat monobasisch, monohydraat
- Water voor injectie

Hoe ziet Elaprase er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Elaprase is een concentraat voor oplossing voor infusie. Het wordt in een glazen injectieflacon als heldere tot iets melkachtige, kleurloze oplossing geleverd.

Elke injectieflacon bevat 3 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Elaprase is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 1, 4 en 10 injectieflacons per doos

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Shire Human Genetic Therapies AB, Svärdvägen 11D, 182 33 Danderyd, Zweden

Fabrikant

Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 13, 227 64 Lund, Zweden

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van deze ziekte het onmogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te krijgen.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over dit geneesmiddel beoordelen en zonodig zal deze bijsluiter worden aangepast.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Er zijn ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en behandelingen.

<-----

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

1. Bereken de totale toe te dienen dosis en het aantal benodigde injectieflacons Elaprase.
2. Verdun het totale volume Elaprase-concentraat voor oplossing voor infusie dat nodig is voor 100 ml van 9 mg/ml natriumchlorideoplossing voor infusie (0,9% g/v). Men dient ervoor te zorgen dat de geprepareerde oplossing steriel blijft aangezien Elaprase geen conserveringsmiddelen of bacteriostatische stoffen bevat; er dient gebruik gemaakt te worden van aseptische technieken. Na verdunning mag de oplossing niet worden geschud, maar moet voor vermenging voorzichtig heen en weer worden bewogen.
3. De oplossing moet voorafgaand aan toediening visueel op vreemde deeltjes en verkleuring worden geïnspecteerd. Niet schudden.
4. Het verdient aanbeveling de toediening zo snel mogelijk te starten. De chemische en fysieke stabiliteit van de verdunde oplossing is bij 25 °C gedurende 8 uur aangetoond.
5. Dien Elaprase niet gelijktijdig met andere werkzame stoffen in hetzelfde intraveneuze infuus toe.
6. Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.