

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aldurazyme 100 E/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml indeholder 100 enheder (ca. 0,58 mg) laronidase.
Hvert hætteglas med 5 ml indeholder 500 enheder laronidase.

Den aktive enhed (E) defineres som hydrolysen af én mikromol substrat (4-MUI) pr. minut.

Laronidase er en rekombinant form af human α -L-iduronidase og fremstilles ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi med cellekultur fra hamsterovarianer (CHO).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med 5 ml indeholder 1,29 mm natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
En klar til let opaliserende og farveløs, lysegul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Aldurazyme er indiceret til langvarig enzymerstatningsterapi hos patienter med en bekræftet diagnose på mukopolysakkaridose I (MPS I; α -L-iduronidase-insufficiens) til behandling af sygdommens ikke-neurologiske manifestationer (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Aldurazyme skal superviseres af en læge med erfaring i behandling af patienter med MPS I eller andre arvelige metaboliske sygdomme. Indgivelse af Aldurazyme skal foregå i hensigtsmæssige, kliniske omgivelser, hvor genoplivningsudstyr til akut opståede situationer er let tilgængeligt.

Dosering

Den anbefalede dosering for Aldurazyme er 100 E/kg kropsvægt, der indgives én gang om ugen.

Pædiatrisk population

Dosisjustering er ikke nødvendig hos den pædiatriske population.

Ældre patienter

Aldurazymes sikkerhed og virkning hos patienter, der er mere end 65 år, er ikke klarlagt, og ingen dosering kan anbefales til disse patienter.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Aldurazymes sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat nyre- og leverfunktion er ikke klarlagt, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering til disse patienter.

Administration

Aldurazyme skal indgives som intravenøs infusion.

Den initiale infusionshastighed på 2 E/kg/t kan øges trinvist hvert 15. minut, og hvis det tåles, til maksimalt 43 E/kg/t. Det totale volumen bør indgives i løbet af ca. 3-4 timer. Se pkt. 4.4 for oplysninger om præmedicinering.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Hjemmeinfusion

Det kan overvejes at give infusion af Aldurazyme i hjemmet til patienter, der tolererer deres infusioner godt, og som ikke har haft nogen moderat eller alvorlig IAR'er (infusionsrelaterede reaktioner) i nogle måneder. Beslutningen om at lade en patient overgå til hjemmeinfusion skal træffes efter evaluering og anbefaling fra den behandlende læge.

Der skal være etableret en infusionsinfrastruktur, ressourcer og procedurer til hjemmeinfusion, herunder uddannelse, og disse skal være tilgængelige for sundhedspersoner. Hjemmeinfusionen skal overvåges af en sundhedsperson, som altid skal være til rådighed under hjemmeinfusionen og i et bestemt tidsrum efter infusionen. Den behandlende læge og/eller sygeplejerske skal give passende information til patienten og/eller omsorgspersonen, før indledningen af infusionen i hjemmet.

Dosis og infusionshastighed skal forblive konstant under hjemmeinfusionen og må ikke ændres uden tilsyn fra en sundhedsperson.

Hvis patienten oplever bivirkninger under hjemmeinfusionen, skal infusionsprocessen stoppes øjeblikkeligt, og der skal indledes passende medicinsk behandling (se pkt. 4.4). Det kan være nødvendigt at foretage efterfølgende infusioner på et hospital eller i passende ambulante behandling, indtil der ikke er en sådan bivirkning.

4.3 Kontraindikationer

Svær overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion) over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaksi)

Der er konstateret overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, hos patienter, der var behandlet med Aldurazyme (se pkt. 4.8). Nogle af disse reaktioner var livstruende og inkluderede respirationssvigt/-besvær, stridor, obstruktiv luftvejssygdom, hypoksi, hypotension, bradykardi og urticaria.

Hensigtsmæssige lægelige behandlingsforanstaltninger, herunder udstyr til hjertelungeredning, bør være let tilgængelige, når Aldurazyme administreres.

Hvis der opstår anafylaksi eller andre alvorlige overfølsomhedsreaktioner, skal infusionen af Aldurazyme straks afbrydes. Der skal udvises forsigtighed, hvis epinefrin overvejes til brug hos patienter med MPS I, på grund af den øgede forekomst af koronararteriesygdom hos disse patienter. Desensibiliseringsprocedure over for Aldurazyme kan overvejes hos patienter med alvorlig overfølsomhed. Hvis det besluttet at genoptage administration af produktet, skal der udvises ekstrem forsigtighed og relevante genoplivningsforanstaltninger skal være tilgængelige.

Hvis milde eller moderate overfølsomhedsreaktioner opstår, kan infusionshastigheden nedsættes eller midlertidig afbrydes.

Når en patient tolererer infusionen, kan dosis øges for at opnå den godkendte dosis.

Infusionsrelaterede reaktioner (IAR)

IAR, der defineres som enhver relateret, negativ begivenhed, der indtræffer under infusionen eller inden infusionsdagens afslutning, var konstateret hos patienter behandlet med Aldurazyme (se pkt. 4.8).

Patienter med en akut tilgrundliggende sygdom på tidspunktet for infusion med Aldurazyme forekommer at have større risiko for IAR. Der skal tages nøje hensyn til patientens kliniske status inden administration af Aldurazyme.

Ved første administration af Aldurazyme eller ved genoptagelse af administration efter afbrydelse af behandlingen anbefales det, at patienterne får lægemidler før behandlingen (antihistaminer og/eller antipyretika) ca. 60 minutter før infusionens start for at minimere den eventuelle forekomst af IAR. Hvis der er klinisk indikation herfor, bør medicinering før behandling ved efterfølgende infusioner med Aldurazyme overvejes. Da der kun er få erfaringer ved genoptagelse af behandling efter længerevarende afbrydelse, skal der udvises forsigtighed på grund af den teoretisk forøgede risiko for overfølsomhedsreaktion efter afbrydelse af behandlingen.

Der er konstateret alvorlige IAR hos patienter med eksisterende, svære underliggende tilstande i de øvre luftveje. Disse patienter bør derfor specifikt fortsat overvåges nøje og kun modtage infusion af Aldurazyme i et hensigtsmæssigt klinisk miljø, hvor genoplivningsudstyr til brug i nødstilfælde er umiddelbart tilgængeligt.

I tilfælde af en enkelt, svær IAR skal infusionen afbrydes, til symptomerne er forsvundet, og symptomatisk behandling (f.eks. med antihistaminer og antipyretika/antiinflammatoriske lægemidler) skal overvejes. Fordele og risici ved genindgivelse af Aldurazyme efter svære IAR bør overvejes. Infusionen kan genoptages med en reduktion af infusionshastigheden til 1/2 til 1/4 af den infusionshastighed, hvor reaktionen optrådte.

I tilfælde af en tilbagevendende, moderat IAR eller genudsættelse efter en enkelt, svær IAR skal der overvejes forbehandling (antihistaminer og antipyretika/antiinflammatoriske lægemidler og/eller kortikosteroider) og en reduktion af infusionshastigheden til 1/2 til 1/4 af den infusionshastighed, hvor den foregående reaktion optrådte.

I tilfælde af en mild eller moderat IAR skal symptomatisk behandling (f.eks. med antihistaminer og antipyretika/antiinflammatoriske lægemidler) overvejes og/eller reduktion af infusionshastigheden til halvdelen af den infusionshastighed, hvor reaktionen optrådte.

Når en patient tolererer infusionen, kan dosis øges for at opnå den godkendte dosis.

Immunogenicitet

På basis af det randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede fase 3 kliniske studie, forventes næsten alle patienter at udvikle IgG-antistoffer over for laronidase, for det meste inden for 3 måneder efter behandlingens påbegyndelse.

Som for alle intravenøse proteinlægemidler er der mulighed for svære allergiske overfølsomhedsreaktioner.

IAR og overfølsomhedsreaktioner kan forekomme uafhængigt af udviklingen af antistoffer mod lægemidlet (ADA).

Patienter, der har udviklet antistoffer eller symptomer på IAR, bør behandles med forsigtighed når Aldurazyme administreres (se pkt. 4.3 og 4.8).

Patienter, der behandles med Aldurazyme, bør overvåges nøje, og alle tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner, forsinkede reaktioner og eventuelle immunologiske reaktioner skal indberettes.

Antistofstatus, herunder IgG, IgE, neutraliserende antistoffer til enzymaktivitet eller enzymgenoptagelse, bør overvåges jævnlige og indberettes.

I kliniske studier kunne IAR sædvanligvis styres ved at nedsætte infusionshastigheden og ved at (præ)medicinere patienten med antihistaminer og/eller antipyretika (paracetamol eller ibuprofen), hvorved patienten blev i stand til at fortsætte behandlingen.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder 30 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,5% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen, og indgives i 0,9% natriumchlorid infusionsvæske (se pkt. 6.6).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. På basis af dets metabolisme er det ikke sandsynligt, at laronidase vil medføre CYP-fremkaldte interaktioner.

Aldurazyme bør ikke indgives samtidig med chloroquine eller procain på grund af en eventuel risiko for indgriben i den intracellulære optagelse af laronidase.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger utilstrækkelige data fra anvendelse af Aldurazyme til gravide kvinder. Dyrestudier viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet, fostrets udvikling, fødsel og den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Derfor bør Aldurazyme ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Laronidase kan udskilles i mælk. Da der ikke findes nogen data om nyfødte, der udsættes for laronidase via modermælk, anbefales det at afbryde amning under behandling med Aldurazyme.

Fertilitet

Der findes ikke kliniske data vedrørende laronidasens virkning på fertilitet. Prækliniske data afslørede ingen signifikante negative fund (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Størstedelen af de relaterede bivirkninger i de kliniske studier blev klassificeret som infusionsrelaterede reaktioner (IAR), som opstod for 53% af patienterne i fase 3-studiet (behandlet i op til 4 år) og for 35% af patienterne i studiet af patienter under 5 år (op til 1 års behandling). Nogle af IAR'erne var alvorlige. Antallet af disse reaktioner blev reduceret med tiden. De hyppigste bivirkninger (ADR'er) var: hovedpine, kvalme, mavesmerter, udslæt, artralgi, rygsmerter, smerter i ekstremiteter, flushing, pyrexia, reaktioner på infusionsstedet, forhøjet blodtryk, nedsat iltmætning, takykardi og kulderystelser. Efter markedsføringen er der indberettet infusionsrelaterede reaktioner i form af cyanose, hypoksi, takypnø, pyreksi, opkastning, kulderystelser og erytem, hvoraf nogle var alvorlige.

Tabel over bivirkninger

ADR'er, der er indberettet under fase 3-studiet og dettes forlængelse med i alt 45 patienter i alderen 5 år og ældre, der blev behandlet i op til 4 år, er anført nedenfor med anvendelse af følgende frekvenskategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). På grund af den lille patientpopulation er en ADR, der blev indberettet for en enkelt patient, klassificeret som almindelig.

Systemorganklasse iht. MedDRA	Meget almindelig	Almindelig	Ikke kendt
Immunsystemet		Anafylaktisk reaktion	Overfølsomhed
Psyriske forstyrrelser		Rastløshed	

Nervesystemet	Hovedpine	Paræstesi, svimmelhed	
Hjerte		Takykardi	Bradykardi
Vaskulære sygdomme	<i>Flushing</i>	Hypotension, bleghed, perifer kuldefølelse	Hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum		Respirationsbesvær, dyspnø, hoste	Cyanose, hypoksi, takypnø, bronkospasme, respirationsstop, larynxødem, respirationssvigt, faryngeal hævelse, stridor, obstruktiv luftvejssygdom
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, abdominalsmerter	Opkastning, diarré	Hævede læber, hævet tunge
Hud og subkutane væv	Udslæt	Angioødem, hævet ansigt, urticaria, pruritus, koldsved, alopeci, hyperhidrose	Erytem, ansigtsødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artropati, artralgi, rygsmerter, ekstremitetssmerter	Muskuloskeletale smerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi, reaktioner på infusionsstedet*	Kulderystelser, varmfølelse, kuldefølelse, træthed, influenzalignende sygdom, smerte på injektionsstedet	Ekstravasation, perifert ødem
Undersøgelser		Forhøjet legemstemperatur, nedsat iltmætning	Lægemiddelspecifikt antistof, neutraliserende antistoffer, forhøjet blodtryk

* Under kliniske studier og erfaring efter markedsføring inkluderede reaktioner på infusions-/injektionsstedet især: hævelse, erytem, ødem, ubehag, urticaria, bleghed, pletter og varme.

En enkelt patient, der havde en allerede eksisterende luftvejslidelse, udviklede en svær reaktion tre timer efter infusionens start (ved behandlingens uge 62), der bestod af urticaria og luftvejsobstruktion, der krævede trakeostomi. Denne patient testedes positiv for IgE.

Desuden oplevede nogle få patienter med tidligere forekomst af svære MPS I-relaterede tilstande i de øvre luftveje og lunger alvorlige reaktioner, herunder bronkospasmer, respirationsophør og ansigtsødemer (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Uønskede hændelser, der blev indberettet under fase 2 studiet med i alt 20 patienter i alderen 5 år eller yngre, hovedsagligt af den alvorlige fænotype og behandlet med Aldurazyme i op til 12 måneder, er anført nedenfor. De uønskede hændelser var alle milde til moderate i styrke.

Systemorganklasse iht. MedDRA	Foretrukken term iht. MedDRA	Frekvens
Hjerte	Takykardi	meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	meget almindelig
	Kulderystelser	meget almindelig
Undersøgelser	forhøjet blodtryk	meget almindelig
	nedsat iltmætning	meget almindelig

I et fase 4-studie fik 33 MPS I-patienter 1 af 4 dosisregimener: 100 E/kg i.v. hver uge (anbefalet dosis), 200 E/kg i.v. hver uge, 200 E/kg i.v. hver 2. uge eller 300 E/kg i.v. hver 2. uge. Gruppen på den anbefalede dosis havde det færreste antal patienter, som fik ADR'er og IAR'er. Typen af IAR'er svarede til den, der blev observeret i andre kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunogenicitet

Stort set alle patienter udviklede IgG-antistoffer mod laronidase. De fleste patienter serokonverterede inden for 3 måneder fra påbegyndelse af behandling; dog opstod serokonvertering hos patienter under 5 år med en mere alvorlig fænotype oftest inden for 1 måned (mean 26 dage mod 45 dage hos patienter, der var 5 år eller ældre). Ved afslutningen af fase 3-studiet (eller på tidspunktet for frafald i studiet) havde 13/45 patienter ingen påviselige antistoffer ifølge en radioimmunpræcipitations-analyse (RIP), hvilken omfattede 3 patienter, som aldrig havde serokonverteret. Patienter, som ikke havde lave antistofniveauer, havde et kraftigt fald i GAG-niveauet i urin, hvorimod patienter med høje antistoftitre udviste et variabelt fald i GAG-niveauet i urin. Den kliniske betydning af dette fund kendes ikke, da der ikke var nogen konsekvente forbindelser mellem IgG-antistofniveauer og de kliniske effekt-endpoints.

Desuden blev 60 patienter i fase 2- og fase 3-studierne testet for in-vitro neutraliserende virkning. Fire patienter (tre i fase 3 studiet og en i fase 2 studiet) udviste marginal til lav hæmning in vitro af laronidase-enzymatisk aktivitet, der ikke syntes at påvirke den kliniske effekt og/eller reduktion af GAG i urinen.

Tilstedeværelsen af antistoffer syntes ikke at være relateret til forekomsten af infusionsrelaterede reaktioner, selvom reaktionernes indtræden typisk faldt sammen med dannelsen af IgG-antistoffer. Forekomsten af IgE-antistoffer var ikke fuldt udforsket.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Uhensigtsmæssig administration af laronidase (overdosering og/eller en højere infusionshastighed end anbefalet) kan være forbundet med bivirkninger. En alt for hurtig administration af laronidase kan medføre kvalme, abdominalsmerter, hovedpine, svimmelhed og dyspnø.

I sådanne situationer og i henhold til patientens kliniske status, bør infusionen afbrydes eller infusionshastigheden nedsættes øjeblikkeligt. Hvis det er medicinsk relevant, kan yderligere interventioner indiceres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: enzymer. ATC-kode: A16AB05.

MPS I-sygdom

Sygdomme i forbindelse med oplagring af mukopolysakkarid skyldes mangel på de specifikke lysosomal-enzym, der er nødvendige for glykosaminoglykanernes (GAG) katabolisme. MPS I er en heterogen og multisystemisk sygdom, der er karakteriseret ved mangel på α -L-iduronidase, en lysosomal hydrolase, der katalyserer hydrolysen for terminale α -L-iduroniske rester af dermatansulfat og heparansulfat. Reduceret eller ikke eksisterende α -L-iduronidase-aktivitet medfører akkumulation af GAG, dermatansulfat og heparansulfat i mange celletyper og væv.

Virkningsmekanismer

Baggrunden for enzymstatningsterapi er at genoprette et niveau for enzym-aktivitet, der er tilstrækkeligt til at hydrolysere det akkumulerede substrat og forhindre yderligere akkumulering. Efter intravenøs infusion tages laronidase hurtigt ud af kredsløbet og optages af cellerne til lysosomer, sandsynligvis via mannose-6 fosfatreceptorer.

Renset laronidase er et glykoprotein med en molekylvægt på ca. 83 kD. Laronidase består af 628 aminosyrer efter spaltning af N-terminus. Molekylet indeholder 6 N-tilknyttede oligosakkaride modifikationssteder.

Klinisk effekt og sikkerhed

Der blev udført tre kliniske studier med henblik på at bestemme effekt og sikkerhed ved anvendelsen af Aldurazyme. Det ene kliniske studie koncentrerede sig hovedsagelig om at vurdere effekten af Aldurazyme på de systemiske manifestationer af MPS I, f.eks. ringe udholdenhed, restriktiv lungesygdom, obstruktion af de øvre luftveje, nedsat bevægelsesinterval i led, hepatomegali og synsforringelse. Et studie vurderede hovedsagligt Aldurazymes sikkerhed og farmakokinetik hos patienter under 5 år, men nogle effektparametre var også inkluderet. Det tredje studie blev gennemført for at undersøge farmakodynamikken og sikkerheden ved forskellige dosisregimener med Aldurazyme. Til dato findes der ingen kliniske data, der påviser en nyttevirkning på sygdommens neurologiske manifestationer.

Sikkerheden og virkningen af Aldurazyme blev vurderet i en randomiseret, dobbelt-blind, placebo-kontrolleret fase 3-studie med 45 patienter i alderen fra 6 til 43 år. Skønt der blev optaget patienter, der repræsenterede sygdommens fulde spektrum, var de fleste af patienterne i den mellemste fænotype, og kun én patient udviste svær fænotype. Der blev optaget patienter med en FVC (Forced Vital Capacity) på under 80% af den forventede værdi, og som kunne stå i 6 minutter og gå 5 meter. Patienterne modtog enten 100 E/kg Aldurazyme eller placebo hver uge i 26 uger i alt. De primære virkningsslutpunkter var ændringer i procent for forudset normal FVC og absolut afstand, der blev tilbagelagt i den seks minutters gangtest (6MWT). Alle patienter blev efterfølgende optaget i en open-label forlængelsesstudie, hvor de alle fik 100 E/kg Aldurazyme hver uge i yderligere 3,5 år (182 uger).

Efter 26 ugers behandling udviste de patienter, der var behandlet med Aldurazyme, forbedret åndedrætsfunktion og forbedret evne til at gå sammenlignet med placebogruppen, og som vist i nedenstående.

	Fase 3, 26 ugers behandling - sammenlignet med placebo			
			p-værdi	Konfidensinterval (95%)
Procent forventet FVC (procentpoint)	middel	5,6	-	
	median	3,0	0,009	0,9 - 8,6
6MWT (meter)	middel	38,1	-	
	median	38,5	0,066	-2,0 - 79,0

Den åbne forlængelsesstudie viste forbedring og/eller opretholdelse af disse virkninger i op til 208 uger i gruppen på Aldurazyme/Aldurazyme og 182 uger i gruppen på placebo/Aldurazyme, som vist i nedenstående tabel.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	Efter 208 uger	Efter 182 Uger
Gennemsnitlig ændring fra baseline inden behandling		
Procent forventet FVC (%) ¹	- 1,2	- 3,3
6 MWT (meter)	+ 39,2	+ 19,4
Apnø/hypopnø-indeks (AHI)	- 4,0	- 4,8
Bevægelsesinterval, skulderfleksion (grader)	+ 13,1	+ 18,3
CHAQ/HAQ Disability Index ²	- 0,43	- 0,26

¹ Faldet i procent forventet FVC er ikke klinisk signifikant inden for denne tidsramme, og de absolutte lungevolumina fortsatte med at stige i takt med ændringerne i højden hos pædiatriske patienter i vækst.

² Begge grupper overskred den mindste klinisk vigtige forskel (-0,24).

Ud af de 26 patienter med unormale levervolumina ved baseline inden behandling opnåede 22 (85%) normal leverstørrelse ved studiets afslutning. Der var en hurtig reduktion i udskillelsen af GAG i urinen (µg/mg kreatinin) inden for de første 4 uger, som blev opretholdt i hele den resterende del af studiet. GAG-niveauerne i urin faldt med henholdsvis 77% og 66% i gruppen på placebo/Aldurazyme og i gruppen på Aldurazyme/Aldurazyme. Ved studiets afslutning havde en tredjedel af patienterne (15 ud af 45) opnået de normale GAG-niveauer i urin.

På grund af uensartethed i manifestationer af sygdommen blandt patienterne var den globale respons med anvendelse af et kombineret endpoint, som opsummerede klinisk signifikante ændringer på tværs af fem effektvariabler (procent forventet normal FVC, 6MWT-distance, bevægelsesinterval for skulderfleksion, AHI og synskarphed), en forbedring hos 26 patienter (58%), ingen ændring hos 10 patienter (22%) og en forværring hos 9 patienter (20%).

Der blev udført en et-årig open-label, fase 2-studie, som hovedsagligt vurderede sikkerhed og farmakokinetik ved Aldurazyme hos 20 patienter, der var under 5 år ved studiets begyndelse (16 patienter med den alvorlige fænotype og 4 med den intermediære fænotype). Det var planlagt, at patienterne skulle have ugentlige infusioner af 100 U/kg Aldurazyme i 52 uger. Fire patienter gennemgik dosisstigninger til 200 E/kg i mindst 26 uger som følge af forhøjede GAG-niveauer i urinen ved uge 22. 18 patienter fuldførte studiet. Aldurazyme blev tolereret godt i begge doseringer. Det gennemsnitlige GAG-niveau i urin faldt med 50% ved uge 13 og var reduceret med 61% ved studiets afslutning. Ved studiets afslutning udviste alle patienter reduceret leverstørrelse, og 50% (9/18) havde normal leverstørrelse. Andelen af patienter med mild venstre ventrikulær hypertrofi faldt fra 53% (10/19) til 17% (3/18), og den gennemsnitlige venstre ventrikulære masse, normaliseret for legemsoverfladeareal, faldt med 0,9 Z-score (n=17). Adskillige patienter udviste en stigning i højde (n=7) og vægt (n=3) for alders-Z-score. De yngre patienter med den alvorlige fænotype (< 2,5 år) og alle 4 patienter med den intermediære fænotype udviste normal mental udviklingsrate, hvorimod de ældre patienter med en alvorlig fænotype kun udviste begrænset eller ingen udvikling i kognition.

Der blev gennemført et fase 4-studie for at undersøge de farmakodynamiske effekter på GAG-niveauerne i urin, levervolumen og 6MWT ved forskellige dosisregimener med Aldurazyme. I dette 26-ugers åbne studie fik 33 MPS I-patienter 1 af 4 dosisregimener med Aldurazyme: 100 E/kg i.v. hver uge (anbefalet dosis), 200 E/kg i.v. hver uge, 200 E/kg i.v. hver 2. uge eller 300 E/kg i.v. hver 2. uge. Der blev ikke påvist nogen definitiv fordel med de højere doser i forhold til den anbefalede dosis. Regimenet på 200 E/kg i.v. hver 2. uge kan være et acceptabelt alternativ for patienter, som har problemer med at få infusioner hver uge. Der er dog intet bevis for, at den kliniske effekt af disse to dosisregimer på langt sigt er ens.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter intravenøs indgivelse af laronidase med en infusionstid på 240 minutter og ved en dosis på 100 E/kg kropsvægt blev de farmakokinetiske egenskaber målt i ugerne 1, 12 og 26.

Parameter	Infusion 1	Infusion 12	Infusion 26
	Gnsn. ± SD	Gnsn. ± SD	Gnsn. ± SD
C_{max} (U/ml)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
AUC_∞ (h•E/ml)	0,930 ± 0,214	0,913 ± 0,445	1,191 ± 0,451
CL (ml/min/kg)	1,96 ± 0,495	2,31 ± 1,13	1,68 ± 0,763
V_z (l/kg)	0,604 ± 0,172	0,307 ± 0,143	0,239 ± 0,128
V_{ss} (l/kg)	0,440 ± 0,125	0,252 ± 0,079	0,217 ± 0,081
t_{1/2} (t)	3,61 ± 0,894	2,02 ± 1,26	1,94 ± 1,09

C_{max} udviste en stigning over tid. Den distribuerede mængde faldt ved fortsat behandling, muligvis på grund af dannelse af antistoffer og/eller faldende levervolumen. Den farmakokinetiske profil hos patienter under 5 år var sammenlignelig med den hos ældre og mindre alvorligt afficerede patienter.

Laronidase er et protein, der forventes at blive nedbrudt metabolisk via peptidhydrolyse. Derfor ventes svækket leverfunktion ikke at påvirke laronidasens farmakokinetik på nogen klinisk signifikant måde. Renal elimination af laronidase anses for at være en mindre betydelig clearance-bane (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlige risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, enkeltdosis-toksicitet, toksicitet efter gentagne doser og reproduktionstoksicitet. Der forventes ikke genotoksiske og carcinogene egenskaber.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumphosphatheptahydrat
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas:
3 år

Fortyndede opløsninger:

Ud fra mikrobiologiske sikkerhedshensyn bør dette produkt anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, bør det ikke opbevares mere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C, forudsat at der er sket fortynding under kontrollerede og validerede, aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 ml koncentrat til opløsning i et hætteglas (type I glas) med prop (silikoniseret klorobutyl-gummi) og en forsegling (aluminium) med aftagelig hætte (polypropylen).

Pakningsstørrelser: 1, 10 og 25 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Hvert hætteglas Aldurazyme er kun beregnet til engangsbrug. Koncentratet til infusionsvæske skal fortyndes med 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridinfusionsvæske med aseptisk teknik. Det anbefales, at den fortyndede Aldurazyme-infusionsvæske indgives til patienten med et infusionsæt, der er udstyret med et 0,2 µm in-line-filter.

Aldurazyme 100 E/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning rekonstitueret i 0,9% natriumchlorid har en osmolaritet på 415 – 505 mOsm/kg og en pH på 5,2 – 5,9.

Klargøring af Aldurazyme-infusionen (brug aseptisk teknik)

- Beregn det antal hætteglas, der skal fortyndes, på basis af den enkelte patients vægt. Tag det nødvendige antal hætteglas ud af køleskabet ca. 20 minutter før, så de kan opnå stuetemperatur (under 30°C).
- Før fortynding inspiceres hvert hætteglas visuelt for fremmedlegemer og misfarvning. Den klare til let opaligerede og farveløse til lysegule opløsning skal være fri for synlige partikler. Brug ikke hætteglas, der udviser partikler eller misfarvning.
- Beregn den samlede infusionsmængde på basis af den enkelte patients vægt, enten 100 ml (hvis kropsvægten er under eller lig med 20 kg) eller 250 ml (hvis kropsvægten er over 20 kg) 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid opløsning til infusion.
- Udtag og kasser en mængde 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridopløsning til infusion fra infusionsposen, der svarer til den samlede mængde Aldurazyme, der skal tilsættes.
- Udtag den ønskede mængde fra Aldurazyme-hætteglassene og saml de udtagne mængder.
- Tilsæt de samlede mængder Aldurazyme til 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridopløsningen til infusion.
- Bland opløsningen til infusion forsigtigt.
- Før brugen efterses opløsningen for partikler. Der bør kun anvendes klare og farveløse opløsninger uden synlige partikler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/253/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 10. juni 2003

Dato for seneste fornyelse: 10. juni 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Aldurazyme findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

BioMarin Pharmaceutical Inc, Galli Drive Facility, 46 Galli Drive, Novato, CA 94949, USA

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Genzyme Irland Ltd. IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irland

Den printede indlægsseddel for lægemidlet skal angive navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelsen.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Nøglebudskaber om de yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal sikre at alle sundhedspersoner i hvert medlemsland, hvor laronidase markedsføres og/eller hjemmeinfusion er tilladt, som forventes at ordinere, udlevere og administrere laronidase, har adgang til/bliver forsynet med den følgende uddannelsesvejledning, der skal formidles i henhold til lokale krav/det nationale sundhedssystem:

- Hjemmeinfusionsvejledning til sundhedspersoner

Derudover vil følgende vejledning blive uddelt til patienterne/omsorgspersonerne af deres behandlende/ordinerende læge, som har modtaget materialet fra indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- Hjemmeinfusionsvejledning for patienter/omsorgspersoner, inklusive en infusionsdagbog

Uddannelsesmateriale for sundhedspersoner: Vejledning om hjemmeinfusion for sundhedspersoner.

Vejledningen til sundhedspersoner indeholder følgende vigtige sikkerhedsoplysninger til støtte for sundhedspersoner i behandlingen af patienter, der får laronidase i hjemmet.

Information til læger, der ordinerer laronidase:

- Kriterier for at beslutte berettigelse til hjemmeinfusion
- Krav til og tilrettelæggelse af hjemmeinfusion, herunder udstyr, forbehandling og akut behandling

Information til sundhedspersoner, der administrerer laronidase:

- Medicinsk vurdering af patienten før administration af hjemmeinfusionen
- Krav til og tilrettelæggelse af hjemmeinfusionen, herunder udstyr, forbehandling og akut behandling
- Detaljer om klargøring og administration af laronidase, herunder alle trin i forberedelse, rekonstitution, fortynding og administration
- Oplysninger om tegn og symptomer relateret til infusionsrelaterede reaktioner og anbefalede tiltag til behandling af bivirkninger, når der opstår symptomer

Uddannelsesmateriale til patienter: Hjemmeinfusionsvejledning til patienter/omsorgspersoner inklusive en infusionsdagbog

Vejledningen til patienter/omsorgspersoner indeholder følgende vigtige sikkerhedsoplysninger:

- Oplysninger om risikoen for overfølsomhedsreaktioner, herunder tegn og symptomer på overfølsomhed og de anbefalede handlinger, når symptomerne opstår.
- En infusionsdagbog, som kan bruges til at registrere infusionerne og dokumentere eventuelle produktrelaterede infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er), herunder allergiske overfølsomhedsreaktioner før, under og efter infusionen.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (1 HÆTTEGLAS, 10 HÆTTEGLAS, 25 HÆTTEGLAS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aldurazyme 100 E/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
laronidase

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 100 E laronidase.
Hvert hætteglas med 5 ml indeholder 500 E laronidase.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:
Natriumchlorid,
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
Dinatriumphosphatheptahydrat,
Polysorbat 80,
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
10 hætteglas koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
25 hætteglas koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kun til engangsbrug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugt opløsning skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/253/001 1 Hætteglas
EU/1/03/253/002 10 Hætteglas
EU/1/03/253/003 25 Hætteglas

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Aldurazyme 100 E/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Laronidase
Intravenøs brug

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

Opbevares ved 2 °C – 8 °C

Sanofi B.V. - NL

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Aldurazyme 100 E/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning Laronidase

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Aldurazyme
3. Sådan får du Aldurazyme
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Aldurazyme bruges til at behandle patienter med MPS I (mukopolysakkaridose I). Det gives til behandling af de ikke-neurologiske symptomer på sygdommen.

Personer med MPS I har et lavt niveau af eller mangler helt et enzym, der hedder α -L-iduronidase, som nedbryder bestemte stoffer (glykosaminoglycaner) i kroppen. Som følge deraf bliver disse stoffer ikke nedbrudt og bearbejdet af kroppen, som de ellers skulle. De samler sig i vævet i store dele af kroppen, hvilket giver symptomerne på MPS I.

Aldurazyme er et kunstigt enzym, der kaldes for laronidase. Det kan erstatte det naturlige enzym, som mangler i forbindelse med sygdommen MPS I.

2. Det skal du vide, før du får Aldurazyme

Du må ikke få Aldurazyme:

Hvis du er allergisk over for laronidase eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med din læge, før du får Aldurazyme.

Kontakt straks din læge, hvis behandlingen med Aldurazyme giver:

- Allergiske reaktioner, herunder anafylaksi (en alvorlig allergisk reaktion) – se punkt 4 "Bivirkninger". Nogle af disse reaktioner kan være livstruende. Symptomer kan inkludere respirationsvigt/-besvær (lungernes manglende evne til at fungere korrekt), stridor (høj åndedrætslyd) og andre sygdomme på grund af forsnævring i luftvejene, hurtig vejrtrækning, overdreven sammentrækning af musklerne i luftvejene, der giver åndedrætsbesvær (bronkospasmer), mangel på ilt i kropsvævet (hypoksi), lavt blodtryk, langsom hjerterytme (puls) eller kløende udslæt (nældefeber).
- Infusionsrelaterede reaktioner, det vil sige enhver bivirkning, der indtræder under infusionen eller inden infusionsdagen er gået - se punkt 4 "Bivirkninger" nedenfor for symptomer.

Hvis sådanne reaktioner optræder, skal infusionen af Aldurazyme straks afbrydes, og din læge vil iværksætte en hensigtsmæssig behandling.

Disse reaktioner kan være særligt alvorlige, hvis du i forvejen har en MPS I-relateret tillukning i de øvre luftveje.

Du vil muligvis få andre lægemidler for at forebygge allergiske reaktioner, såsom antihistaminer, lægemidler til febernedsættelse (f.eks. paracetamol) og/eller binyrebarkhormoner.

Din læge vil også beslutte, om du skal fortsætte med at få Aldurazyme.

Brug af andre lægemidler sammen med Aldurazyme

Underret din læge, hvis du anvender lægemidler, der indeholder chloroquin eller procain på grund af en mulig risiko for, at Aldurazymes virkning nedsættes.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler eller hvis du for nyligt har brugt andre lægemidler, herunder også ikke receptpligtige lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Der er ikke tilstrækkelig erfaring med brug af Aldurazyme til gravide. Aldurazyme bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Det vides ikke, om Aldurazyme udskilles i modermælken. Det anbefales at ophøre med amning under behandling med Aldurazyme.

Der er ingen oplysninger om Aldurazymes indvirkning på frugtbarheden.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Virkingen på evnen til at køre bil eller betjene maskiner er ikke undersøgt.

Aldurazyme indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 30 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 1,5 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Aldurazyme

Instruktioner vedrørende anvendelsen – opløsning og indgivelse

Koncentratet til opløsning til infusion skal fortyndes før indgivelse og er beregnet til intravenøs brug (se oplysningerne til sundhedspersoner).

Indgivelse af Aldurazyme skal udføres i hensigtsmæssige, kliniske omgivelser, hvor der er let adgang til genoplivningsudstyr i akutte nødstilfælde.

Hjemmeinfusion

Din læge kan beslutte, at du kan få infusion af Aldurazyme i hjemmet, hvis det er sikkert og bekvemt at gøre det. Hvis du får en bivirkning under infusionen af Aldurazyme, kan din hjemmeinfusionshjælper stoppe infusionen og påbegynde medicinsk behandling.

Dosering

Den anbefalede dosering for Aldurazyme er 100 E/kg kropsvægt, der indgives én gang om ugen som intravenøs infusion. Den indledende infusionshastighed på 2 E/kg/t kan gradvist øges for hver 15 minutter, hvis det tåles, til maksimalt 43 E/kg/t. Den samlede mængde, der skal indgives, bør indgives i løbet af ca. 3-4 timer.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Hvis du har glemt at få Aldurazyme

Hvis du er gået glip af en Aldurazyme-infusion, skal du kontakte din læge.

Hvis du har fået mere Aldurazyme end nødvendigt

Hvis der gives en for høj dosis af Aldurazyme eller hvis infusionshastigheden er for høj, kan der opstå bivirkninger. Modtagelse af en for hurtig infusion af Aldurazyme kan medføre kvalme, mavesmerter, hovedpine, svimmelhed og åndedrætsbesvær (dyspnø). I sådanne situationer bør infusionen afbrydes eller infusionshastigheden nedsættes øjeblikkeligt. Din læge vil beslutte om andre indgreb er nødvendige.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne blev hovedsageligt observeret, mens patienterne fik lægemidlet eller kort tid derefter (infusionsrelaterede reaktioner). Hvis du oplever en sådan reaktion, skal du **straks kontakte en læge**. Antallet af disse reaktioner faldt, jo længere tid patienterne var i behandling med Aldurazyme. Størstedelen af disse reaktioner var lette eller moderate i styrke. Alvorlige systemiske, allergiske reaktioner (anafylaktisk reaktion) er blevet observeret hos patienter under eller op til 3 timer efter infusion af Aldurazyme. Nogle af symptomerne ved sådanne alvorlige reaktioner var livstruende og inkluderede ekstremt åndedrætsbesvær, hævelse i halsen, lavt blodtryk og lavt iltindhold i kroppen. Nogle få patienter, som havde tidligere tilfælde af alvorlige angreb på øvre luftveje og lunger, som var MPI I-relateret, oplevede alvorlige reaktioner, herunder bronkospasme (forsnævring af luftvejene), åndedrætsstop og hævelse i ansigtet. Hyppigheden af bronkospasme og åndedrætsstop er ikke kendt. Hyppigheden af alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk reaktion) og hævelse af ansigtet anses for almindelig og kan ramme op til 1 ud af 10 personer.

Meget almindelige symptomer (kan ramme flere end 1 ud af 10 personer), som ikke var alvorlige, omfatter

- hovedpine
- kvalme
- mavesmerter
- udslæt
- ledsygdom
- ledsmerter
- rygsmerter
- smerter i arme eller ben
- ansigtsrødme
- feber, kulderystelser
- hurtig hjerterytme (puls)
- forhøjet blodtryk
- reaktioner på infusionsstedet såsom hævelse, rødme, væskeophobning, ubehag, kløende udslæt, bleg farve af huden, misfarvning af huden eller følelse af at være varm.

Andre bivirkninger omfatter følgende:

Almindelig (kan ramme op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet legemstemperatur
- prikken og snurren
- svimmelhed
- hoste

- åndedrætsbesvær
- opkastning
- diarré
- hurtig hævelse under huden i områder såsom ansigt, hals, arme og ben, som kan være livstruende, hvis hævelse af hals blokerer luftvejene
- nældefeber
- kløe
- hårtab
- koldsved, kraftig svedtendens
- muskelsmerter
- bleghed
- kolde hænder eller fødder
- følelse af varme, følelse af kulde
- træthed
- influenzalignende sygdom
- smerte på injektionsstedet
- hvileløshed

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- unormal langsom hjerterytme (puls)
- forhøjet eller unormalt højt blodtryk
- hævelse af strubehovedet
- blåfarvning af huden (grundet for lavt indhold af ilt i blodet)
- hurtig vejrtrækning
- rødmen af huden
- udsivning af lægemidlet til det omgivende væv ved infusionsstedet, hvor det kan resultere i skade
- lungernes manglende evne til at fungere korrekt (respirationssvigt)
- hævelse i hals
- høj åndedrætslyd
- forsnævringer i luftvejene, hvilket giver til åndedrætsbesvær
- hævelse af læber
- hævelse af tunge
- hævelse af især ankler og fødder på grund af væskeophobning
- lægemiddelspecifikt antistof, et blodprotein produceret som reaktion på lægemidlet
- antistof, der neutraliserer lægemidlets effekt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det [nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas:

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Aldurazyme indeholder:

- Aktivt stof: laronidase. 1 ml af opløsningen i hætteglasset indeholder 100 E laronidase. Hvert hætteglas på 5 ml indeholder 500 U laronidase.
- Øvrige indholdsstoffer: Natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatseptahydrat, polysorbit 80, vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Aldurazyme leveres som et koncentrat til opløsning til infusion. Det er en opløsning, der er klar til let opaliserende og farveløs til lysegul.

Pakningsstørrelser: 1, 10 og 25 hætteglas pr. karton. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holland.

Fremstiller

Genzyme Irland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Aldurazyme, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 7013

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om Aldurazyme på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme, og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersoner:

Hvert hætteglas med Aldurazyme er kun beregnet til engangsbrug. Koncentratet til opløsning til infusion skal fortyndes med 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridopløsning til infusion med aseptisk teknik. Det anbefales, at den fortyndede Aldurazyme-opløsning indgives til patienterne med et infusionsæt, der er udstyret med et 0,2 µm in-line-filter.

Af hensyn til den mikrobiologiske sikkerhed skal produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, må det ikke opbevares mere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C, forudsat at fortyndingen er sket under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Aldurazyme bør ikke blandes med andre lægemidler i samme infusion.

Klargøring af Aldurazyme-infusionen (brug aseptisk teknik)

- Beregn det antal hætteglas, der skal fortyndes, på basis af den enkelte patients vægt. Tag det nødvendige antal hætteglas ud af køleskabet ca. 20 minutter før, så de kan opnå stuetemperatur (under 30°C).
- Før fortynding efterses hvert hætteglas for fremmedlegemer og misfarvning. Den klare til let opaliserede og farveløse til lysegule opløsning skal være fri for synlige partikler. Brug ikke hætteglas, der udviser partikler eller misfarvning.
- Beregn den samlede infusionsmængde på basis af den enkelte patients vægt, enten 100 ml (hvis kropsvægten er under eller lig med 20 kg) eller 250 ml (hvis kropsvægten er over 20 kg) 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridopløsning til infusion.
- Udtag og kasser en mængde 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridopløsning til infusion fra infusionsposen, der svarer til den samlede mængde Aldurazyme, der skal tilsættes.
- Udtag den ønskede mængde fra Aldurazyme-hætteglassene og saml de udtagne mængder.
- Tilsæt de samlede mængder Aldurazyme til 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridopløsningen til infusion.
- Bland opløsningen til infusion forsigtigt.
- Før brugen efterses opløsningen for partikler. Kun klare og farveløse opløsninger uden synlige partikler bør anvendes.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.