

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aldurazyme, 100 Ü/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 100 Ü (umbes 0,58 mg) laronidaasi.

Üks 5 ml vial sisaldab 500 Ü laronidaasi.

Aktiivsuseühik (Ü) määratakse substraadi (4-MUI) ühe mikromooli hüdrolyüüsi alusel minutis.

Laronidaas on inimese α -L-iduronidaasi rekombinantne vorm ja seda toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil, kasutades imetaja – hiina hamstri – munasarja (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) rakukultuuri.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 5 ml vial sisaldab 1,29 mmol naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge kuni kergelt küütlev ja värvitu kuni helekollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aldurazyme on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks mukopolüsahharidoos I (MPS I; α -L-iduronidaasi puudulikkus) diagnoosiga patsientidel haiguse mitteneuroloogiliste nähtude ravimiseks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Aldurazyme'iga peab jälgima arst, kes on kogenud MPS I või teiste kaasasündinud ainevahetushaigustega patsientide ravi. Aldurazyme'i manustamine peab toimuma asjakohastes kliinilistes tingimustes, kus on olemas kasutusvalmis elustamisvahendid võimalike hädaolukordade puhuks.

Annustamine

Soovitav Aldurazyme'i annus on 100 Ü/kg kehakaalu kohta, üks kord nädalas.

Lapsed

Laste puhul ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eakad

Aldurazyme'i ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud patsientidel vanuses üle 65 aasta ning nende patsientide jaoks ei saa anda annustamissoovitusi.

Neeru- ja maksakahjustus

Aldurazyme'i ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel ning nendele patsientidele ei saa anda annustamissoovitusi.

Manustamisviis

Aldurazyme'i tuleb manustada intravenoosse infusioonina.

Kui haige talub, võib algkiirust 2 Ü/kg/h suurendada iga 15 minuti järel kuni maksimaalkiiruseni 43 Ü/kg/h. Kogu vajalik maht tuleb manustada 3...4 tunni jooksul. Eelravi kohta vt lõik 4.4.

Instruktsioonid ravimpreparaadi lahjendamiseks, vt lõik 6.6.

Kodune infusioon

Aldurazyme'i kodust infusiooni võib kaaluda patsientide puhul, kes taluvad oma infusioone hästi ja kellel ei ole viimaste kuude jooksul esinenud mõõdukaid ega raskeid infusioonireaktsioone. Otsus viia patsient üle kodusele infusioonile tuleb teha pärast hoolikat hindamist ja vastavalt raviarsti soovitusele.

Koduse infusiooni infrastruktuur, ressursid ja tegevused, sh koolitus, peavad olema korraldatud ja tervishoiutöötajatele kättesaadavad. Koduse infusiooni järelevalvet peab tegema tervishoiutöötaja, kes on alati kättesaadav koduse infusiooni ajal ja kindlaksmääratud aja jooksul pärast infusiooni. Enne koduse infusiooni alustamist peavad raviarst ja/või meditsiiniõde andma patsiendile ja/või hooldajale asjakohast teavet.

Annus ja infusioonikiirus peavad kodustes tingimustes jääma konstantseks ning neid ei tohi muuta ilma tervishoiutöötaja järelevalveta.

Kui patsiendil tekivad koduse infusiooni ajal kõrvaltoimed, tuleb infusiooniprotseduur viivitamatult peatada ja alustada sobivat ravi (vt lõik 4.4). Võimalik, et järgnevad infusioonid peavad toimuma haiglas või sobivas ambulatoorse ravi keskkonnas, kuni selliseid kõrvaltoimeid enam ei esine.

4.3 Vastunäidustused

Raske ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon) toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainetega suhtes (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaksia)

Aldurazyme'iga ravi saanud patsientidel on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, sh anafülaksiast (vt lõik 4.8). Mõnel juhul oli tegemist eluohtlike reaktsioonidega, mis hõlmasid hingamispuudulikkust / respiratoorset distressi, striidorit, hingamisteede obstruktiivset häiret, hüpoksiat, hüpotensiooni, bradükardiat ja urtikaariat.

Aldurazyme'i manustamiseks peab olema käepärast ja kasutusvalmis sobiv meditsiiniline varustus toetavaks raviks, sh kardiopulmonaarse elustamise vahendid.

Anafülaksia või muude raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel tuleb Aldurazyme'i infusioon kohe katkestada. Ettevaatust tuleb rakendada, kui kaalutakse epinefriini kasutamist MPS I-ga patsientidel, sest neil patsientidel esineb sagedamini südame isheemiatõbe. Raske ülitundlikkusega patsientidel võib kaaluda Aldurazyme'i suhtes desensibiliseerivat protseduuri. Otsustades ravimi korduva manustamise kasuks, tuleb rakendada äärmist ettevaatust ning käepärast peavad olema sobivad elustamisvahendid.

Kerge või mõõduka ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel võib vähendada infusioonikiirust või infusiooni ajutiselt peatada.

Niipea, kui patsient talub infusiooni, võib annust suurendada, et jõuda heakskiidetud annuseni.

Infusiooniga seotud reaktsioonid (IAR)

Aldurazyme'iga ravitavatel patsientidel on teatatud infusiooniga seotud reaktsioonidest (*infusion-associated reactions*, IAR), mille all mõeldakse infusiooni ajal või infusioonipäeval tekkivaid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel on Aldurazyme'i infusiooni ajal äge haigus, on ilmselt suurem risk IAR-ide tekkeks. Enne Aldurazyme'i manustamist tuleb patsiendi kliinilist seisundit hoolikalt kaaluda.

Aldurazyme'i esmakordsel manustamisel või korduval manustamisel pärast ravi katkestamist on soovitatav manustada patsiendile eelravi preparaate (antihistamiinid ja/või antipüreetikumid) ligikaudu 60 minutit enne infusiooni alustamist, et minimeerida võimalike IAR-ide esinemist. Kliinilise näidustuse korral tuleb kaaluda eelravi preparaatide manustamist enne järgnevat Aldurazyme'i infusiooni. Kuna kogemusi ravi jätkamise kohta pärast pikemat pausi on vähe, tuleb rakendada ettevaatust, sest teoreetiliselt võib esineda suurem ülitundlikkuse risk pärast ravi katkestamist.

Eelneva raske kaasneva ülemiste hingamisteede haaratusega patsientidel on teatatud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest ning seetõttu tuleb jätkata eriti selliste patsientide tähelepanelikku jälgimist ja teostada Aldurazyme'i infusiooni ainult nõuetekohases kliinilises keskkonnas, kus on käepärast kasutusvalmis elustamisvahendid meditsiinilise hädaolukorra juhuks.

Üksiku raske IAR-i korral tuleb infusioon peatada kuni sümptomite kadumiseni ning kaaluda tuleb sümptomaatilist ravi (nt antihistamiinide ja antipüreetikumide / põletikuvastaste ainetega). Pärast raskeid IAR-e tuleb kaaluda Aldurazyme'i korduva manustamise kasu ja riski suhet. Infusiooni võib uuesti alustada, kui vähendada infusioonikiirust $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ -ni, võrreldes infusiooni kiirusega reaktsiooni tekkimise ajal.

Konstateerides korduvalt ravimi manustamisega seotud mõõduka tugevusega IAR-e või üht rasket IAR-i, tuleb kaaluda eelravi (antihistamiinid ja antipüreetikumid / põletikuvastased ained ja/või kortikosteroidid), samuti infusioonikiiruse vähendamist $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ -ni, võrreldes infusiooni kiirusega eelmise reaktsiooni tekkimise ajal.

Kerge või mõõduka IAR-i korral tuleb kaaluda sümptomaatilist ravi (nt antihistamiinide ja antipüreetikumide / põletikuvastaste ainetega) ja/või vähendada infusioonikiirust poole võrra võrreldes sellega, mille juures reaktsioon tekkis.

Niipea kui patsient talub infusiooni, võib annust suurendada, et jõuda heakskiidetud annuseni.

Immunogeensus

Randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud III faasi kliinilise uuringu põhjal on peaaegu kõigil patsientidel oodata IgG antikehade teket laronidaasi suhtes, enamasti 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist.

Nagu paljude intravenoossete valgulist ravimipreparaatide puhul, on võimalik raskete allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide teke.

IAR-id ja ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida sõltumatult ravimivastaste antikehade (*anti-drug antibodies*, ADA) tekkest.

Patsientidele, kellel on tekkinud antikehad või IAR-ide sümptomid, tuleb Aldurazyme'i manustada ettevaatusega (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Patsiente, kes saavad ravi Aldurazyme'iga, tuleb hoolikalt jälgida ja registreerida kõik infusiooniga seotud reaktsioonid, hilisreaktsioonid ja võimalikud immunoloogilised reaktsioonid. Regulaarselt tuleb kontrollida ja registreerida antikehade staatust, sh IgG, IgE, ensüümi aktiivsuse või ensüümi tagasihaarde neutraliseerivad antikehad.

Kliinilistes uuringutes allusid IAR-id tavaliselt infusioonikiiruse aeglustamisele ja (eel)ravile antihistamiinide ja/või antipüreetikumidega (paratsetamool või ibuprofeen), mis võimaldas patsiendi ravi jätkata.

Abiained

Ravim sisaldab 30 mg naatriumi ühes viaalis, mis vastab 1,5% WHO soovitatud maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g, ja seda manustatakse 0,9% naatriumkloriidi veenisisesel lahusega (vt lõik 6.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Metabolismi põhjal on ebatõenäoline, et laronidaasil on tsütokroom P450 vahendatud oostoimeid.

Aldurazyme'i ei tohiks manustada koos klorokviini või prokaiiniga laronidaasi rakusisesel transpordi häirumise riski tõttu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Aldurazyme'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele pole teada. Seega ei tohi Aldurazyme'i kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Laronidaas võib erituda rinnapiima. Kuna pole andmeid toimete kohta vastsündinutele, kes saavad laronidaasi rinnapiima kaudu, siis soovitatakse rinnapiimaga toitmine Aldurazyme'i kasutamise ajal lõpetada.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed laronidaasi mõju kohta fertiilsusele. Prekliinilistes andmetes ei ilmnenud mingeid olulisi kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Enamik kliinilistes uuringutes ravimiga seotud kõrvaltoimeid klassifitseeriti kui infusiooniga seotud reaktsioonid (IAR-id), mida III faasi kliinilises uuringus esines 53% patsientidest (raviti kuni 4 aastat) ning alla 5-aastaste uuringus 35% patsientidest (raviti kuni 1 aasta). Mõned IAR-id olid tõsised. Aja jooksul reaktsioonide arv langes. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid peavalu, iiveldus, kõhuvalu, lööve, aralgia, seljavalu, valu jäsemetes, nahaõhetus, palavik, infusioonikoha reaktsioonid, vererõhu tõus, hapnikusaturatsiooni langus, tahhükardia ja külmavärinad. Infusiooniga seotud reaktsioonide turuletulekujärgne kogemus sisaldab teateid tsüanoosi, hüpoksia, tahhüpnöe, pürektsia, oksendamise, külmavärinate ja erüteemi kohta, mille hulgas mõned reaktsioonid olid tõsised.

Kõrvaltoimete tabel

Aldurazyme'i kasutamisega seotud kõrvaltoimed, millest teatati 3. faasi uuringus ning selle jätku-uuringus, kokku 45 patsiendiga vanuses 5-aastat ja vanemad, keda raviti kuni 4 aastat, on toodud allolevas tabelis, kasutades järgmisi sageduskategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Arvestades väikest patsientide arvu, on ühel patsiendil kirjeldatud kõrvaltoime klassifitseeritud sagedana.

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Immuunsüsteemi häired		Anafülaktiline reaktsioon	Ülitundlikkus
Psühhiaatrilised häired		Rahutus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Paresteesia, pearinglus	
Südame häired		Tahhükardia	Bradükardia
Vaskulaarsed häired	Õhetus	Hüpotensioon, kahvatus, perifeerne jahedus	Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Respiratoorne distress, düspnoe, kõha	Tsüanoos, hüpoksia, tahhünoe, bronhospasm, hingamispeetus, kõriturse, hingamispuudulikkus, neelu turse, striidor, hingamisteede obstruktiivne häire
Seedetrakti häired	Iiveldus, kõhuvalu	Oksendamine, diarröa	huule paistetus, paistes keel
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Angioödem, näopaistetus, urtikaaria, sügelus, külm higi, alopeetsia, hüperhidroos	Erüteem, näoturse
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Artropaatia, artralgia, seljavalu, valu kätes ja jalgades	Lihaskoe valu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreksia, infusioonikoha reaktsioon*	Külmavärinad, kuumatunne, külmatus, väsimus, gripisarnane haigus, süstekoha valu	Ekstravasatsioon, perifeerne turse
Uuringud		Kehatemperatuuri tõus, hapnikusaturatsiooni langus	Ravimispetsiifilised antikehad, neutraliseerivad antikehad, vererõhu tõus

* Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud infusioonireaktsioonid ja süstekoha reaktsioonid hõlmasid järgmisi nähtusid: paistetus, erüteem, turse, ebamugavustunne, urtikaaria, kahvatus, maakul ja kuumatunne.

Ühel patsiendil, kellel oli eelnevalt probleeme hingamisteedega, tekkis tõsine reaktsioon kolm tundi pärast infusiooni alustamist (62. ravinädalal) urtikaaria ja hingamisteede obstruktsioonina, mille tõttu oli vajalik trahheostoomia. Sellel patsiendil leiti uuringus IgE antikehad.

Lisaks esines mõnedel eelneva raske MPS I-ga seotud ülemiste hingamisteede ja pulmonaarse haaratusega patsientidel raskeid reaktsioone, sh bronhospasme, hingamispeetust ja näoturset (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kõrvaltoimed, mida kirjeldati Aldurazyme'i II faasi uuringusse kaasatud kokku 20 alla 5-aastasel patsiendil, kellel oli peamiselt haiguse raske fenotüüp ning keda raviti kuni 12 kuu jooksul, on järgnevalt loetletud. Kõik kõrvaltoimed olid kerge kuni mõõduka raskusega.

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistetermin	Sagedus
Südame häired	Tahhükardia	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Väga sage
	Külmavärinad	Väga sage
Uuringud	Vererõhu tõus	Väga sage
	Hapnikusaturatsiooni langus	Väga sage

4. faasi uuringus määrati 33-le MPS I patsiendile üks neljast manustamisskeemist: 100 Ü/kg i.v. üks kord nädalas (soovitav annus), 200 Ü/kg i.v. üks kord nädalas, 200 Ü/kg i.v. üks kord kahe nädala jooksul või 300 Ü/kg i.v. üks kord kahe nädala jooksul. Soovitatava annuse rühmas oli patsientidel kõige vähem kõrvaltoimeid ja infusiooniga seotud reaktsioone. Infusiooniga seotud reaktsioonid olid tüübilt sarnased teistes kliinilistes uuringutes täheldatutele.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immunogeensus

Peaaegu kõigil patsientidel tekkisid IgG antikehad laronidaasile. Enamikul patsientidest tekkis serokonversioon 3 kuu jooksul alates ravi algusest, kuigi alla 5-aastastel raskema fenotüübiga patsientidel tekkis serokonversioon juba valdavalt 1 kuu jooksul (keskmine oli 26 päeva vs 45 päeva 5-aastastel ja vanematel patsientidel). III faasi uuringu lõpuks (või uuringust enneaegse katkestamise ajal) ei olnud antikehad radioimmuunpretsipitatsiooni testiga (RIP) tuvastatavad 13 patsiendil 45st, sealhulgas 3 patsiendil, kellel ei olnud kunagi serokonversiooni tekkinud. Patsientidel, kellel antikehad puudusid või esinesid madalas kontsentratsioonis, kirjeldati stabiilset uriini GAG taseme langust, samas kui kõrge antikehade tiitriga patsientidel oli uriini GAG sisalduse vähenemine muutlik. Selle tähelepaneku kliiniline olulisus ei ole teada, sest püsiv korrelatsioon IgG antikehade taseme ja kliinilise tõhususe tulemusnäitajate vahel puudub.

Lisaks uuriti II ja III faasi uuringutes veel 60 patsienti *in vitro* neutraliseerivate toimete suhtes. Neljal patsiendil (kolm III faasi uuringu ja üks II faasi uuringu patsienti) kirjeldati marginaalset kuni nõrka laronidaasi ensümaatilise aktiivsuse *in vitro* pärssimist, mis ei mõjutanud kliinilist efektiivsust ja/või GAG vähenemist uriinis.

Infusiooniga seotud reaktsioonide teke ei olnud ilmselt seotud antikehade olemasoluga, kuigi infusiooniga seotud reaktsioonide algus langes tavaliselt kokku IgG antikehade tekkega. IgE antikehade olemasolu ei ole uuritud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisas](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Laronidaasi ebakorrektsel manustamisel (üleannustamine ja/või soovitatavast suurem infusioonikiirus) võivad tekkida ravimi kõrvaltoimed. Laronidaasi liiga kiire manustamine võib põhjustada iiveldust, kõhuvalu, peavalu, pearinglust ja hingeldust.

Sellistel juhtudel tuleb vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile kohe aeglustada infusioonikiirust või infusioon peatada. Meditsiinilise vajaduse korral võib olla näidustatud täiendav sekkumine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Ensüümid.

ATC-kood: A16AB05.

MPS I haigus

Mukopolüsahhariidide ladestushäireid põhjustab spetsiifilise lüsosomaalse ensüümi vähesus, mida on vaja glükosaminoglükaanide (GAG) katabolismiks. MPS I on heterogeenne ja mitut süsteemi haarav häire, mida iseloomustab α -L-iduronidaasi puudus. α -L-iduronidaas on lüsosomaalne hüdrolaas, mis katalüüsib dermatansulfaadi ja heparaansulfaadi terminaalsete α -L-iduroniidjääkide hüdrolyüsi. Vähenenud või puuduv α -L-iduronidaasi aktiivsus põhjustab GAG-ide, dermatansulfaadi ja heparaansulfaadi kuhjumist paljudes rakutüüpides ja kudedes.

Toimemehhanism

Ensüümasendusravi põhiprintsiip on taastada ensümaatilise aktiivsuse tase, mis on küllaldane kuhjunud substraatide hüdrolyüsamiseks, samuti edasise kuhjumise vältimiseks. Intravenoosse infusiooni järgselt eemaldatakse laronidaas kiiresti vereringest ja viiakse rakkude lüsoosoomidesse, tõenäoliselt mannoos-6 fosfaadi retseptorite abil.

Puhastatud laronidaas on glükoproteiin molekulaaluga ligikaudu 83 kDa. Laronidaas koosneb 628 aminohappest pärast N-terminaali lõhustumist. Molekul sisaldab 6 N-seotud oligosahhariidide modifikatsioonikohta.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Aldurazyme'i tõhususe ja ohutuse hindamiseks viidi läbi kolm kliinilist uuringut. Üks kliiniline uuring pööras tähelepanu peamiselt Aldurazyme'i toimete hindamisele MPS I süsteemsetele ilmingutele, näiteks halvale vastupidavusele, restriktiivsele kopsuhaigusele, ülemiste hingamisteede obstruktsioonile, liigete vähenenud liikumisulatusel, hepatomegaliale ja nägemiskahjustusele. Üks uuring hindas peamiselt Aldurazyme'i ohutust ja farmakokineetikat alla 5-aastastel patsientidel, kuid uuringusse oli kaasatud ka mõnede efektiivsuse näitajate mõõtmine. Kolmas uuring viidi läbi Aldurazyme'i erinevate annustamisskeemide farmakodünaamika ja ohutuse hindamiseks. Seniajani pole saadud kliinilisi andmeid, mis annaksid tunnistust ravimi toimest haiguse neuroloogilistele avaldustele.

Aldurazyme'i ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platsebo-kontrollitud, 3. faasi uuringus, kus osales 45 patsienti vanuses 6 kuni 43 aastat. Kuigi uuringusse kaasati erinevate haigusnähtudega haigeid, kuulus suurem osa patsientidest vahepealsesse fenotüüpi ja ainult üks patsient esindas rasket fenotüüpi. Kaasati patsiendid, kelle forsseeritud vitaalkapatsiteet (FVC) oli alla 80% eeldatust, kes olid võimelised seisma 6 minutit ning käima 5 meetrit. Patsientidele manustati kord nädalas 26 nädala jooksul kas 100 Ü/kg Aldurazyme'i või platsebot. Esmasteks tulemusnäitajateks olid muutused eeldatud normaalse FVC protsendis ning läbitud vahemaa pikkuses 6-minutilise käimistesti (6M KT) ajal. Seejärel kaasati kõik patsiendid avatud jätku-uuringusse, kus nad said veel 3,5 aasta (182 nädala) jooksul iga nädal 100 Ü/kg Aldurazyme'i.

Pärast 26-nädalast ravi paranesid Aldurazyme'iga ravitud patsientide kopsufunktsiooni näitajad ja kõndimisvõime platseborühmaga võrreldes nii, nagu näidatud allpool.

3. faas, 26-nädalane ravi võrreldes platseeboga				
			p-väärtus	Usaldatavuse vahemik (95%)
Eeldatav FVC protsent (protsendipunkt)	Keskmine	5,6	-	
	Mediaan	3,0	0,009	0,9...8,6
6M KT (meetrid)	Keskmine	38,1	-	
	Mediaan	38,5	0,066	-2,0...79,0

Selles avatud jätku-uuringus kirjeldati nende toimete paranemist ja/või püsimist kuni 208 nädala jooksul Aldurazyme'i/Aldurazyme'i rühmas ja 182 nädalat platseebo-/Aldurazyme'i rühmas, nagu näidatud alltoodud tabelis.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Platseebo/Aldurazyme
	208. nädalal	182. nädalal
Keskmine muutus ravielse baasväärtusega võrreldes		
Eeldatava FVC protsent (%) ¹	- 1,2	- 3,3
6M KT (meetrid)	+ 39,2	+ 19,4
Apnoe/hüpnöe indeks (AHI)	- 4,0	- 4,8
Õlaliigese painutuse liikumisulatus (kraadid)	+ 13,1	+ 18,3
CHAQ/HAQ puude indeks ²	- 0,43	- 0,26

¹ Eeldatava FVC protsendi vähenemine ei ole nimetatud ajaperioodi vältel kliiniliselt oluline. Absoluutne kopsumaht kasvas pidevalt kooskõlas kasvavate laste pikkuse muutumisega.

² Mõlema rühma väärtused ületasid minimaalse kliiniliselt olulise erinevuse läve (-0,24).

26 patsiendist ravielse normist erineva maksa suurusega saavutas 22 (85%) normaalse maksa suuruse uuringu lõpuks. GAG eritumine uriiniga (µg/mg kreatiini kohta) vähenes esimese 4 nädala jooksul, püsidest kogu ülejäänud uuringu vältel. Uriini GAG tase vähenes platseebo/Aldurazyme rühmas 77% ja Aldurazyme/Aldurazyme, rühmas 66%. Kolmandik patsientidest (15 45-st) saavutas uuringu lõpuks normaalse uriini GAG taseme.

Arvestamiseks haiguse manifestatsiooni heterogeensusega patsienditi, kasutati kombineeritud tulemusnäitajat, mis summeeris viie efektiivsusnäitaja kliiniliselt olulised muutused (eeldatava FVC protsent, 6M KT pikkus, õlaliigese painutuse liikumisulatus, AHI ja nägemisteravus). Paranemine ilmnes 26 patsiendil (58%), muutuste puudumine 10 patsiendil (22%) ja halvenemine 9 patsiendil (20%).

Viidi läbi II faasi avatud disainiga üheaastase kestusega uuring, milles peamiselt hinnati Aldurazyme'i ohutust ja farmakokineetikat uuringu kaasamise hetkel alla 5-aastastel lastel (16 patsiendil oli raske fenotüüp ja 4 vahepealne fenotüüp). Patsientidele plaaniti kokku 52 nädala jooksul iga nädal manustada Aldurazyme'i 100 ühikut/kg kohta. Neljal patsiendil suurendati annust kuni 200 Ü/kg viimase 26 nädala jooksul, sest 22. nädalal oli neil kõrgenenud uriini GAG tase.

Uuringus osales lõpuni 18 patsienti. Aldurazyme'i taluti mõlema annuse juures hästi. Keskmine uriini GAG tase langes 13. nädalaks 50% ja uuringu lõpuks 61%. Uuringu lõpus oli maksa suurus vähenenud kõigil patsientidel ning 50% (9/18) oli maks normaalse suurusega. Vasaku vatsakese kerge hüpertroofiaga patsientide osakaal langes 53%-lt (10/19) 17%-ni (3/18) ja vasaku vatsakese keskmine kehapindalale normaliseeritud mass langes 0,9 Z-skoori (n=17). Mitmel patsiendil esines pikkuskasvu (n=7) ja kaaluübe (n=3) ealise Z-skoori suurenemine. Raske fenotüübiga nooremate (<2,5 aastat) laste ja kõigi 4 keskmise fenotüübiga lapse vaimse arengu kiirus oli normaalne, samas kui raske fenotüübiga vanematel patsientidel oli kognitiivsete funktsioonide paranemine piiratud või puudus.

4. faasi uuring viidi läbi hindamiseks Aldurazyme'i erinevate annustamisstrateegiade farmakodünaamilist toimet uriini GAG tasemele, maksa suurusele ja 6MWT tasemele. Selles 26-nädalases avatud uuringus manustati 33 MPS I-ga patsiendile Aldurazyme'i, kasutades üht manustamisstrateegiat neljast: 100 Ü/kg i.v. üks kord nädalas (soovitav annus), 200 Ü/kg i.v. üks kord nädalas, 200 Ü/kg i.v. üks kord kahe nädala jooksul või 300 Ü/kg i.v. üks kord kahe nädala jooksul. Soovitavat annust ületavate annuste korral selget eelist ei ilmnenud. Annustamisstrateemia 200 Ü/kg i.v. üks kord iga kahe nädala järel võib olla sobiv alternatiiv neile patsientidele, kellel on probleeme ravimi iganädalase manustamisega. Siiski puudub tõestusmaterjal, et nende kahe annustamisstrateemia pikaajaline kliiniline tõhusus on võrdne.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast laronidaasi intravenooset manustamist infusiooniajaga 240 minutit ning kasutades annust 100 Ü/kg kehakaalu kohta, mõõdeti farmakokineetilisi omadusi 1., 12. ja 26. nädalal.

Parameeter	Infusioon 1	Infusioon 12	Infusioon 26
	Keskmine ± SD	Keskmine ± SD	Keskmine ± SD
C_{max} (U/ml)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
AUC_∞ (h•U/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} (h)	3,61 ± 0,894	2,02 ± 1,26	1,94 ± 1,09

C_{max} näitas aja jooksul suurenemist. Jaotusruumala vähenes pideva ravi korral, mis võib olla seotud antikehade moodustumisega ja/või maksa mahu vähenemisega. Farmakokineetiline profiil oli alla 5-aastastel lastel sarnane vanemate ja vähem kahjustatud patsientide profiiliga.

Laronidaas on valk ja tema metaboolne lõhustumine toimub eeldatavasti peptiidsidemete hüdrolyüüsi kaudu. Järelikult ei tohiks nõrgenenud maksafunktsioon kliiniliselt oluliselt mõjutada laronidaasi farmakokineetikat. Laronidaasi renaalset eliminatsiooni peetakse eliminatsiooni vähemtähtsaks kõrvalteeks (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, üksikannuse toksilisuse, korduvannuse toksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse tavapärased mittekliinilised uuringud ei viita ravimi võimalikule kahjulikule toimele inimesel. Genotoksilisust ja kartsinogeensust ei ole oodata.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Naatriummonofosfaat-monohüdraat
Naatriumdifosfaat-heptahüdraat
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid
3 aastat.

Lahjendatud lahus

Mikrobioloogilisest aspektist lähtudes tuleks ravimit tarvitada kohe. Juhul kui lahust kohe ei tarvitata, on lubatud säilitusaeg kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C tingimusel, et lahuse valmistamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml lahuse kontsentraat on I tüübi klaasist viaalides. Kinnitus koosneb silikooniga kaetud klorobutüülkummist sulgurist ja plastotsaga (polüpropüleen) alumiiniumkorgist.

Pakendi suurused: 1, 10 ja 25 viaali pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kõik Aldurazyme'i viaalid on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Infusioonilahuse kontsentraat tuleb 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega aseptiliselt lahjendada infusioonilahuseks. Aldurazyme'i lahust soovitatakse manustada patsientidele infusioonikomplekti abil, mis sisaldab 0,2 µm filtrit.

Pärast Aldurazyme 100 Ü/ml infusioonilahuse kontsentraadi lahjendamist 0,9% naatriumkloriidi lahusega on preparaadi osmolaalsus 415...505 mOsm/kg ja pH on 5,2...5,9.

Ettevalmistus Aldurazyme'i infusiooniks (kasutada aseptilist tehnikat)

- Määrake individuaalselt, patsiendi kehakaalust lähtudes, lahjendamiseks vajalike viaalide arv. Võtke vajaminevad viaalid 20 minutit enne manustamist külmikust, et nad saavutaksid toatemperatuuri (alla 30°C).
- Enne lahjendamist kontrollige visuaalselt igas viaalis olevat lahust lahustumatute osakeste ja värvuse suhtes. Lahus ei tohi sisaldada silmaga nähtavaid osakesi ning selle värvus peab olema selgest kuni kergelt kütlevani ja värvitust kuni helekollaseni. Ärge kasutage lahustumata osakeste ja värvimuutusega viaale.
- Määrake individuaalselt, patsiendi kehakaalust lähtudes, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuse maht (100 ml, kui kehakaal on 20 kg või alla selle; 250 ml, kui kehakaal on üle 20 kg).
- Eemaldage infusioonikotist 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahust koguses, mis võrdub lisatava Aldurazyme'i kogumahuga.
- Tõmmake Aldurazyme'i viaalidest välja vajalik kogus ravimit ja viige see kokku.
- Lisage kokkuviidud Aldurazyme naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusele.
- Segage infusioonilahust ettevaatlikult.
- Enne kasutamist kontrollige, et lahus ei sisalda lahustumatuid osakesi. Kasutada tohib ainult selget ja värvitut lahust, mis ei sisalda nähtavaid aineosakesi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/253/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. juuni 2003

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. juuni 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

BioMarin Pharmaceutical Inc, Galli Drive Facility, 46 Galli Drive, Novato CA 94949, Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Genzyme Ireland Ltd, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Iirimaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Riski minimeerimise lisameetmete põhisõnumid

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus laronidaasi turustatakse ja/või kus on lubatud infusiooni manustamine kodus, on kõigil tervishoiutöötajatel, kes eeldatavasti laronidaasi määravad, väljastavad või manustavad, juurdepääs järgmisele koolitusmaterjalile, mida levitatakse vastavalt kohalikele nõuetele / riiklikule tervishoiusüsteemile:

- Koduse infusiooni juhend tervishoiutöötajatele

Lisaks sellele annab raviarst / retsepti väljastav arst, kes on saanud materjalid müügiloa hoidjalt, patsientidele/hooldajatele järgmise koolitusmaterjali:

- Koduse infusiooni juhend patsiendile/hooldajale, sh infusioonipäevik

Tervishoiutöötajate koolitusmaterjal: koduse infusiooni juhend tervishoiutöötajale

Tervishoiutöötajate juhend sisaldab järgmist põhilist ohutusalast teavet, mis toetab tervishoiutöötajaid kodustes tingimustes laronidaasi saavate patsientide ravimisel.

Teave laronidaasi määravatele tervishoiutöötajatele:

- Kriteeriumid koduse infusiooni sobivuse määramiseks
- Koduse infusiooni nõuded ja korraldus, sh varustus, eelravi ja vältimatu abi

Teave laronidaasi manustavatele tervishoiutöötajatele:

- Patsiendi meditsiiniline hindamine enne infusiooni kodus manustamist
- Koduse infusiooni nõuded ja korraldus, sh varustus, eelravi ja vältimatu abi
- Laronidaasi ettevalmistamise ja manustamise üksikasjad, sh kõik ettevalmistamise, manustamiskõlblikuks muutmise, lahjendamise ja manustamise sammud

- Teave infusioonireaktsioonidega seotud nähtude ja sümptomite kohta ning soovitatavad tegevused kõrvaltoimete ravimiseks sümptomite ilmnemisel

Patsiendi koolitusmaterjal: koduse infusiooni juhend patsiendile/hooldajale, sh infusioonipäevik

Patsiendi/hooldaja juhend sisaldab järgmist põhilist ohutusala teavet:

- Teave ülitundlikkusreaktsioonide kohta, sh ülitundlikkuse nähud ja sümptomid ning soovitatavad tegevused sümptomite ilmnemisel
- Infusioonipäevik, mida saab kasutada infusioonide registreerimiseks ja kõigi ravimpreparaadiga seotud infusioonireaktsioonide (*Infusion-Associated Reactions, IAR*), sh allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide dokumenteerimiseks enne infusiooni, selle ajal või pärast seda.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (1 VIAAL, 10 VIAALI, 25 VIAALI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aldurazyme, 100 Ü/ml infusioonilahuse kontsentraat
laronidase

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 100 Ü laronidaasi.
Üks 5 ml viaal sisaldab 500 Ü laronidaasi.

3. ABIAINED

Abiained:
Naatriumkloriid,
Naatriummonofosfaat-monohüdraat,
Naatriumdifosfaat-heptahüdraat,
Polüsorbaat 80,
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal infusioonilahuse kontsentraati.
10 viaali infusioonilahuse kontsentraati.
25 viaali infusioonilahuse kontsentraati.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata lahus tuleb kõrvaldada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja:
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/253/001 1 viaal
EU/1/03/253/002 10 viaali
EU/1/03/253/003 25 viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Aldurazyme, 100 Ü/ml infusioonilahuse kontsentraat
laronidase
Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

Hoida temperatuuril 2°C...8°C.

Sanofi B.V. - NL

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Aldurazyme, 100 U/ml infusioonilahuse kontsentraat.

Laronidaas (*laronidase*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arst või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aldurazyme ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aldurazyme'i manustamist
3. Kuidas Aldurazyme'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aldurazyme'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Aldurazyme ja milleks seda kasutatakse

Aldurazyme'i kasutatakse MPS I haigusega (mukopolüsahharidoos I) patsientide raviks. Ravimit manustatakse haiguse mitteneuroloogiliste ilmingute raviks.

MPS I diagnoosiga inimestel puudub või on langenud ensüümi nimega α -L-iduronidaasi sisaldus. See ensüüm lagundab kehas teatud spetsiifilisi aineid (glükoosaminoglükaane). Selle tulemusel neid aineid ei lammutata ega töödelda kehas nii nagu peaks. Ühendid kuhjuvad keha paljudesse kudedesse, mille tõttu tekivad MPS I sümptomid.

Aldurazyme on kunstlik ensüüm nimega laronidaas. See on võimeline asendama looduslikku ensüümi, mis MPS I haiguse korral puudub.

2. Mida on vaja teada enne Aldurazyme'i manustamist

Aldurazyme'i ei tohi manustada

kui olete laronidaasi või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aldurazyme'i kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Pöörduge kohe oma arsti poole, kui ravi Aldurazyme'iga põhjustab:

- Allergilisi reaktsioone, sh anafülaksia (raske allergiline reaktsioon) – vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“. Mõned neist reaktsioonidest võivad olla eluohtlikud. Sümptomite hulka võivad kuuluda hingamispuudulikkus / respiratoorne distress (kopsufunktsiooni häire), striidor (vilisev hingamine) ja teised hingamisteede obstruktsioonist tingitud häired, kiire hingamine, hingamisteede lihaste liigne kokkutõmme, mis põhjustab hingamisraskust (bronhospasm), kudede hapnikupuudus (hüpoksia), madal vererõhk, aeglane südame löögisagedus või sügelev lööve (urtikaaria).
- Infusioonist tingitud reaktsioone, nt infusiooni ajal või infusioonipäeval tekkiv mis tahes kõrvaltoime (sümptomite kohta vt lõik 4 “Võimalikud kõrvaltoimed”).

Selliste reaktsioonide ilmnemisel tuleb Aldurazyme'i manustamine viivitamata lõpetada ja teie arst alustab vastavat ravi.

Need reaktsioonid võivad olla eriti rasked, kui teil on eelnev MPS I-ga seotud takistus ülemistes hingamisteedes.

Allergilist tüüpi reaktsioonide ennetamiseks võidakse teile anda lisaravimeid, näiteks antihistamiine, palavikualandajaid (nt paratsetamooli) ja/või kortikosteroide.

Samuti otsustab teie arst, kas Aldurazyme'i manustamist võib jätkata.

Muud ravimid ja Aldurazyme

Teatage oma arstile, kui te kasutate klorokviini või prokaiini sisaldavaid ravimeid, sest see võib vähendada Aldurazyme'i toimet.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mistahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Aldurazyme'i kasutamise kogemus raseduse ajal on piiratud. Aldurazyme'i manustamine pole raseduse ajal soovitatav, välja arvatud otsese vajaduse puhul.

Aldurazyme'i imendumise kohta rinnapiima puuduvad andmed. Aldurazyme'i manustamise ajal soovitatakse imetamine lõpetada.

Puudub teave Aldurazyme'i mõju kohta viljakusele.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine:

Toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Aldurazyme sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 30 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühe viaali kohta. See on võrdne 1,5% naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Aldurazyme'i manustatakse

Kasutamishendid – lahjendamine ja manustamine

Infusioonilahuse kontsentraat tuleb enne manustamist lahjendada ja on ette nähtud veenisiseseks manustamiseks (vt informatsiooni tervishoiutöötajatele).

Aldurazyme'i tuleb manustada vastavalt sisustatud kliinikus, kus on olemas elustamisvahendid võimalike hädaolukordade puhuks.

Kodune infusioon

Arst võib kaaluda Aldurazyme'i infusiooni manustamist kodus, kui see on turvaline ja seda on mugav teha. Kui teil tekib Aldurazyme'i infusiooni ajal kõrvaltoime, võib teie infusioonimeeskonna liige peatada infusiooni ja alustada sobivate ravimite andmist.

Annustamine

Soovitatav Aldurazyme'i annus on 100 Ü/kg kehakaalu kohta kord nädalas, intravenoosse infusioonina manustades. Kui patsient talub, võib algkiirust 2 Ü/kg/h järkjärgult suurendada iga 15 minuti järel kuni maksimumkiiruseni 43 Ü/kg/h. Kogu ettenähtud annus tuleb manustada 3...4 tunni jooksul.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Kui teil jääb Aldurazyme'i infusioon vahele

Kui teil jääb Aldurazyme'i infusioon vahele, võtke palun ühendust oma arstiga.

Kui teile manustatakse Aldurazyme'i rohkem, kui ette nähtud

Kui manustatav Aldurazyme'i annus on liiga suur või infusioon on liiga kiire, võivad tekkida ravimi kõrvaltoimed. Aldurazyme'i liiga suur infusioonikiirus võib põhjustada iiveldust, kõhuvalu, peavalu, pearinglust ja hingamisraskust (hingeldust). Sellisel juhul tuleb kohe infusioonikiirust aeglustada või infusioon peatada. Teie arst otsustab, kas vajalik on täiendav sekkumine.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimeid esines patsientidel peamiselt ravimi manustamise ajal või lühikese aja jooksul pärast manustamist (infusiooniga seotud reaktsioonid). Kui teil tekib selline reaktsioon, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Nende reaktsioonide arv langes, mida kauem patsient oli Aldurazyme'i saanud. Enamik neist reaktsioonidest olid kerge kuni keskmise raskusastmega. Kuid kuni 3 tunni jooksul pärast Aldurazyme'i manustamist on patsientidel täheldatud rasket süsteemset allergilist reaktsiooni (anafülaktiline reaktsioon). Mõned sellise raske allergilise reaktsiooni sümptomid olid eluohtlikud ja nende hulka kuulusid väga tõsised hingamishäired, kõriturse, madal vererõhk ja organismis madal hapnikusisaldus. Mõnel patsiendil, kellel oli eelnevalt teada MPS I haigusega seotud raske ülemiste hingamisteede ja kopsude haaratus, tekkisid rasked reaktsioonid, sealhulgas bronhospasm (hingamisteede ahenemine), hingamisseiskus ja näo paistetust. Bronhospasmi ja hingamisseiskuse esinemissagedus on teadmata. Rasket allergilist reaktsiooni (anafülaktiline reaktsioon) ja näo paistetust peetakse sageli esinevaks kõrvaltoimeks ja need võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st.

Väga sagedaste (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st) mittetõsiste sümptomite hulka kuuluvad

- peavalu
- iiveldus
- kõhuvalu
- lööve
- liigesehaigus
- liigesevalu
- seljavalu
- valu kätes või jalgades
- nahaõhetus
- palavik, külmavärinad
- südame löögisageduse kiirenemine
- vererõhu tõus
- infusioonikoha reaktsioon, nt turse, punetus, vedelikupeetus, ebamugavustunne, sügelev lööve, kahvatu nahk, naha värvimuutus või kuumatunne

Muude kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kehatemperatuuri tõus
- kipitus
- pearinglus
- köha
- hingamishäired
- oksendamine
- kõhulahtisus
- kiire nahaalune turse näo, kurgu, käte ja jalgade piirkonnas, mis võib olla eluohtlik, kui kurguturse sulgeb hingamisteed
- nõgestõbi
- sügelus

- juuste kadu
- külm higi, intensiivne higistamine
- lihasvalu
- kahvatus
- külmad käed või jalad
- kuumatunne, külmatunne
- väsimus
- gripisarnane haigus
- valu süstekohas
- rahutus

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- ebanormaalselt aeglane südame löögisagedus
- suurenenud või ebanormaalselt kõrge vererõhk
- häälepaelte turse
- sinakas nahavärv (tingituna vere hapnikusisalduse langusest)
- kiire hingamine
- nahapunetus
- ravimi leke süste kohta ümbritsevasse koesse, kus see võib põhjustada kahjustust
- kopsufunktsiooni häire (hingamispuudulikkus)
- kurgu turse
- vilisev hingamine
- hingamisteede obstruktsioon, mis põhjustab hingamisraskust
- huulte turse
- keele turse
- turse eeskätt kätes ja jalgades vedelikupeetuse tagajärjel
- ravimispetsiifilised antikehad, teatud verevalgud, mis tekib vastuseks ravimi manustamisele
- ravimi toimet neutraliseerivad antikehad

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aldurazyme'i säilitada

Hoida seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ravimit ei tohi manustada pärast kõlblikusaega, mis on märgitud sildil pärast tähti EXP. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Kinnised viaalid

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aldurazyme sisaldab

- Toimeaine on laronidaas. Üks milliliiter viaalis olevat lahust sisaldab 100 Ü laronidaasi. Üks 5 ml viaal sisaldab 500 Ü laronidaasi.
- Abiained on:
naatriumkloriid, naatriummonofosfaat-monohüdraat, naatriumdifosfaat-heptahüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.

Kuidas Aldurazyme välja näeb ja pakendi sisu

Aldurazyme'i toodetakse kontsentraadina infusioonilahuse valmistamiseks. Lahuse värvus on selgest kuni kergelt küütlevani või värvitust kuni helekollaseni.

Pakendi suurused: 1, 10 ja 25 viaali karbis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Genzyme Ireland Ltd, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Iirimaa.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Magyarország

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233086 111

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

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: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale

Kõik Aldurazyme'i viaalid on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Infusioonilahuse kontsentraat tuleb aseptiliselt lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega. Aldurazyme'i lahust soovitatakse manustada patsientidele infusioonikomplekti abil, mis sisaldab 0,2 µm filtrit.

Mikrobioloogilisest aspektist lähtudes tuleks ravimit tarvitada kohe. Juhul kui lahust kohe ei tarvitata, on lubatud säilitusaeg kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C tingimusel, et lahuse valmistamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Aldurazyme'i ei tohi kasutada ühes infusioonis koos teiste ravimitega.

Ettevalmistus Aldurazyme'i infusiooniks (kasutada aseptilisi vahendeid)

- Määrake individuaalselt, patsiendi kehakaalust lähtudes, lahjendamiseks vajalike viaalide arv. Võtke vajaminevad viaalid 20 minutit enne manustamist külmikust, et nad saavutaksid toatemperatuuri (alla 30°C).
- Enne lahjendamist kontrollige visuaalselt igas viaalis olevat lahust lahustumatute osakeste ja värvuse suhtes. Lahus ei tohi sisaldada silmaga nähtavaid osakesi ning selle värvus peab olema selgest kuni kergelt kühitlevani ja värvitust kuni helekollaseni. Ärge kasutage lahustumata osakeste ja värvimuutusega viaale.
- Määrake individuaalselt, patsiendi kehakaalust lähtudes, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuse maht (100 ml, kui kehakaal on 20 kg või alla selle; 250 ml, kui kehakaal on üle 20 kg).
- Eemaldage infusioonikotist 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahust koguses, mis võrdub lisatava Aldurazyme'i kogumahuga.
- Tõmmake Aldurazyme'i viaalidest välja vajalik kogus ravimit ja viige see kokku.
- Lisage kokkuviidud Aldurazyme naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusele.
- Segage infusioonilahust ettevaatlikult.
- Enne kasutamist kontrollige, et lahus ei sisalda lahustumatuid osakesi. Kasutada tohib ainult selget ja värvitut lahust, mis ei sisalda nähtavaid aineosakesi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.