

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aldurazyme, 100 U/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 100 U (noin 0,58 mg) laronidaasia.

Kukin 5 ml:n injektiopullo sisältää 500 U laronidaasia.

Aktiivisuusyksikön (U) määritelmänä on yhden substraattimikromoolin hydrolyysi (4-MUI) minuuttia kohden.

Laronidaasi on ihmisen α -L-iduronidaasin muoto ja se on valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla jyrjäsolulinjassa (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Kukin 5 ml:n injektiopullo sisältää 1,29 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas tai hieman samea, väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aldurazyme on tarkoitettu pitkäaikaiseen entsyymien korvaushoitoon potilaille, joilla on diagnosoitu mukopolysakkaridoosi I (MPS I; α -L-iduronidaasin puutos), taudin muiden kuin neurologisten oireiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Aldurazyme-hoidon täytyy tapahtua sellaisen lääkärin valvonnassa, joka on perehtynyt MPS I:tä tai muita periytyviä aineenvaihduntahäiriöitä sairastavien potilaiden hoitoon. Aldurazyme on annettava asianmukaisessa hoitopaikassa, missä elvytysvälineistö on helposti saatavilla hätätapausten hoitoon.

Annostus

Suosittelun Aldurazyme-annos on 100 U/kg kehon painokiloa kohden ja se annetaan kerran viikossa.

Pediatriset potilaat

Annosta ei tarvitse säätää pediatrialle potilaille.

Iäkkäät potilaat

Aldurazymen turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiaille potilaille ei ole varmistettu, ja näille potilaille ei voida antaa annostelusuositusta.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Aldurazymen turvallisuutta ja tehoa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole arvioitu, ja näille potilaille ei voida antaa annostelusuositusta.

Antotapa

Aldurazyme on annettava infuusiona laskimoon.

Alkuannoksen infuusionopeutta 2 U/kg/t voidaan asteittain lisätä 15 minuutin välein, jos potilas tämän sietää. Enimmäisnopeus on 43 U/kg/t. Koko annos tulisi antaa noin 3–4 tunnissa. Ks. esilääkitystiedot kohdasta 4.4.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Voimakasoireinen yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infuusioon liittyvät reaktiot

Aldurazyme-hoitoa saaville potilaille voi kehittyä infuusioon liittyviä reaktioita, joilla tarkoitetaan mitä tahansa infuusioon liittyvää haittatapahtumaa infuusion aikana tai infuusiopäivän loppuun mennessä (ks. kohta 4.8). Jotkut näistä infuusioon liittyvistä reaktioista voivat olla voimakkaita (ks. alla).

Aldurazymea saavia potilaita on seurattava tarkoin ja kaikki infuusioon liittyvät reaktiot, myöhäiset reaktiot ja mahdolliset immunologiset reaktiot on raportoitava. Vasta-ainetilannetta on seurattava säännöllisesti ja siitä on raportoitava.

Vakavia infuusioon liittyviä reaktioita on raportoitu ilmenneen potilaille, joilla on ennestään vakava taustalla oleva ylähengitystieaffisio, ja siksi erityisesti näitä potilaita on edelleen seurattava tarkoin ja heille saa infusoida Aldurazymea vain asianmukaisessa hoitopaikassa, jossa elvytysvälineistö on helposti saatavilla hätätapausten hoitoon.

Potilailla, joilla on akuutti taustalla oleva sairaus Aldurazymen infuusion aikana, on suurempi riski infuusioon liittyviin reaktioihin. Potilaiden kliininen tila on tutkittava tarkoin ennen Aldurazymen antamista.

III-vaiheen kliinisen tutkimuksen perusteella lähes kaikkien potilaiden odotetaan kehittävän IgG-vasta-aineita laronidaasia kohtaan, useimmiten 3 kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. Potilaita, jotka ovat kehittäneet vasta-aineita tai joilla on infuusioon liittyvien reaktioiden oireita, on hoidettava harkiten, kun heille annetaan Aldurazymea (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa infuusioon liittyvät reaktiot olivat yleensä hallittavissa infuusionopeutta alentamalla ja antamalla potilaalle (esi)lääkityksenä antihistamiineja ja/tai kuumelääkettä (parasetamolia tai ibuprofeenia), jolloin potilas pystyi jatkamaan hoitoa.

Koska hoidon aloittamisesta pitkän tauon jälkeen on vain vähän kokemusta, tauon jälkeen aloitettavassa hoidossa on oltava varovainen mahdollisesti suurentuneen yliherkkyysreaktion vaaran takia.

Ensimmäistä Aldurazyme-annosta annettaessa, tai annettaessa hoitoa uudelleen tauon jälkeen, potilaalle on suositeltavaa antaa esilääke (antihistamiineja ja/tai kuumelääkkeitä) noin 60 minuuttia ennen infuusion aloittamista mahdollisten infuusioon liittyvien reaktioiden esiintymisen minimoimiseksi. Jos on kliinisesti aiheellista, esilääkityksen antamista seuraavilla Aldurazyme-infuusiokerroilla on harkittava.

Lievässä tai kohtalaisessa infuusioon liittyvässä reaktiossa on harkittava antihistamiinien ja parasetamolien/ibuprofeenin antoa ja/tai infuusionopeuden alentamista puoleen siitä infuusionopeudesta, jossa reaktio esiintyi.

Yksittäisessä vaikeassa infuusioon liittyvässä reaktiossa infuusio on lopetettava, kunnes oireet hellittävät, ja antihistamiinien ja parasetamolin/ibuprofeenin antoa on harkittava. Infuusio voidaan aloittaa uudelleen alentamalla infuusionopeudeksi 1/2 – 1/4 siitä infuusionopeudesta, jossa reaktio esiintyi.

Uusiutuvalle kohtalaisessa infuusioon liittyvässä reaktiossa tai aloitettaessa uudelleen yksittäisen vaikean infuusioon liittyvän reaktion jälkeen on harkittava esilääkitystä (antihistamiineja ja parasetamolia/ibuprofeenia ja/tai kortikosteroideja) ja alennettava infuusionopeudeksi 1/2 – 1/4 siitä infuusionopeudesta, jossa aiempi reaktio esiintyi.

Kuten muitakin laskimoon annettavia proteiinituotteita käytettäessä, vakavat allergiset yliherkkyysoireet ovat mahdollisia. Jos tällaisia reaktioita esiintyy, Aldurazymen antaminen on suositeltava lopettaa välittömästi ja asianmukainen hoito tulisi aloittaa. Hätätilanteen hoidossa on noudatettava ajankohtaisia lääketieteellisiä hoitokäytäntöjä ja periaatteita.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia, ja se annetaan 0,9-prosenttisessa natriumkloridiliuoksessa laskimoon (ks. kohta 6.6). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, jotka tarvitsevat niukkasuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Laronidaasin metabolian perusteella sytokromi P450 -välitteiset lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Aldurazymea ei tule antaa yhdessä klorokiinin eikä prokaiinin kanssa mahdollisen laronidaasin soluunoton häiriintymisen vaaran vuoksi.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Aldurazymen käytöstä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tiedetä. Sen vuoksi Aldurazymea ei tulisi käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeen.

Imetys

Laronidaasi saattaa erittyä maitoon. Koska vastasyntyneiden altistumisesta laronidaasille äidinmaidon kautta ei ole tietoa, imetyksen lopettaminen Aldurazyme-hoidon ajaksi on suositeltavaa.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja laronidaasin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole. Prekliiniset tiedot eivät osoittaneet merkittäviä haittoja (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Suurin osa Aldurazymen haittavaikutuksista luokiteltiin kliinisissä tutkimuksissa infuusioon liittyviksi reaktioiksi, joita havaittiin 53 prosentilla potilaista III-vaiheen tutkimuksessa (hoidettu enintään 4 vuoden ajan) ja alle 5-vuotiaille tehdyssä tutkimuksessa 35 prosentilla potilaista (hoidettu enintään yksi vuosi). Osa haittavaikutuksista oli vaikeita. Ajan kuluessa näiden reaktioiden määrä väheni. Yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky, pahoinvointi, vatsakipu, ihottuma, nivelkipu, selkäkipu, raajakipu, punoitus, kuume, infuusiokohdan reaktiot, kohonnut verenpaine, happisaturaation väheneminen, takykardia ja vilunväristykset. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa infuusioon liittyviä reaktioita olivat syanoosi, hypoksia, takypnea, kuume, oksentelu, vilunväristykset ja eryteema. Osa näistä reaktioista oli vaikeita.

Haittavaikutustaulukko

Aldurazymen aiheuttamia haittavaikutuksia raportoitiin ilmenneen III-vaiheen tutkimuksessa ja sen jatko-osassa kaikkiaan 45:lle vähintään 5-vuotiaalle potilaalle, jotka saivat hoitoa 4 vuoden ajan. Nämä haittavaikutukset on lueteltu alla käyttämällä esiintymistiheyteen perustuvia luokkia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100 - <1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, <1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000, <1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Potilaiden vähäisestä määrästä johtuu, että yhdellä potilaalla esiintynyt haittavaikutus on luokiteltu yleiseksi.

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		anafylaktinen reaktio	
Psyykkiset häiriöt		levottomuus	
Hermosto	päänsärky	harhatuntemukset, heittehuimaus	
Sydän		takykardia	
Verisuonisto	ihon punoitus	hypotensio, kalpeus, raajoissa tuntuva kylmyys	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengitysvaikeudet, hengenahdistus, yskä	syanoosi, hypoksia, takypnea, bronkospasmi, hengityslama
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, vatsakipu	oksentelu, ripuli	
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma	angioneuroottinen turvotus, kasvojen turvotus, urtikaria, kutina, kylmänhikisyys, hiustenlähtö, voimakas hikoilu	eryteema, kasvojen edeema, nielun edeema, ääreisaluiden edeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelsairaus, nivelkipu, selkäkipu, raajakipu	kipu tuki- ja liikuntaelimissä	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume, infuusiokohdan reaktiot	vilunväristykset, kuumuuden tunne, kylmyyden tunne, väsymys, influenssan kaltainen oireilu	ekstravasaatio

Tutkimukset		kohonnut ruumiinlämpö, happisaturaation väheneminen	
-------------	--	---	--

Yksi potilas, jolla oli ennestään hengitystieongelma, sai kolme tuntia infuusion aloittamisen jälkeen (hoitoviikolla 62) vaikean reaktion, johon kuului urtikaria ja trakeostomian vaatinut hengitystietukos. Tämä potilas osoittautui IgE-positiiviseksi.

Muutamalla potilaalla, joilla on aiemmin ollut vakava MPS I:een liittyvä ylähengitystie- ja keuhkoaffisio, on lisäksi esiintynyt vakavia reaktioita, kuten bronkospasmi, hengityspysähdys ja kasvoödeema (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Aldurazymen aiheuttamia haittavaikutuksia raportoitiin ilmenneen II-vaiheen tutkimuksessa kaikkiaan 20:lle alle 5-vuotiaalle, pääasiassa vakavan sairausmuodon potilaalle, jotka saivat hoitoa 12 kuukautta. Nämä haittavaikutukset on lueteltu alla ja ne olivat vakavuudeltaan lieviä tai kohtuullisen lieviä.

MedDRA Elinjärjestelmä	MedDRA Termi	Esiintymistiheys
Sydän	takykardia	Hyvin yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat	kuume	Hyvin yleinen
	vilunväristykset	Hyvin yleinen
Tutkimukset	kohonnut verenpaine	Hyvin yleinen
	happisaturaation väheneminen	Hyvin yleinen

IV-vaiheen tutkimuksessa 33 MPS I -potilasta noudatti jotakin seuraavasta neljästä lääkitysohjelmasta: 100 U/kg IV joka viikko (suositeltu annos), 200 U/kg IV joka viikko, 200 U/kg IV joka toinen viikko tai 300 U/kg IV joka toinen viikko. Suositellun annosryhmän potilaille ilmeni vähiten Aldurazymen aiheuttamia haittavaikutuksia ja infuusioon liittyviä reaktioita. Infuusioon liittyvät reaktiot muistuttivat muissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyneitä reaktioita.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Immunogeenisuus

Melkein kaikki potilaat kehittivät IgG-vasta-aineita laronidaasia vastaan. Vasta-aineita muodostuu suurimmalle osalle potilaista kolmen kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, vaikka alle 5-vuotiaille potilaille, joilla oli sairauden vaikea muoto, vasta-aineita muodostui useimmiten kuukauden kuluessa (keskiarvo 26 päivää verrattuna vähintään 5-vuotiaiden 45 päivän keskiarvoon). III-vaiheen tutkimuksen loppuun mennessä (tai tutkimuksen ennenaikaisen keskeyttämisen aikaan) 13/45 potilaalla ei havaittu RIP-analyysissä (radioimmunosäostus) vasta-aineita, mukaan luettuna 3 potilasta, joilla ei ollut koskaan tapahtunut serokonversiota. Virtsan GAG-tasossa esiintyi merkittävää alenemista potilailla, joiden vasta-ainetaso oli nolla tai alhainen. Sen sijaan virtsan GAG-tason aleneminen vaihteli potilailla, joiden vasta-ainepitoisuus oli korkea. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta, koska IgG-vasta-ainetason ja kliinisen vaikutuksen päätemuuttujilla ei ollut yhteneviä suhteita.

Lisäksi 60 potilaalta testattiin II- ja III-vaiheen tutkimuksissa in-vitro vasta-aineiden neutraloivat vaikutukset. Neljällä potilaalla (kolmella III-vaiheen ja yhdellä II-vaiheen tutkimuksessa) esiintyi vähäistä laronidaasin entsymaattista inhiboivaa vaikutusta in vitro, mikä ei näyttänyt vaikuttavan kliiniseen tehoon ja/tai virtsan GAG-tasojen alenemiseen.

Vasta-aineiden esiintyminen ei näyttänyt liittyvän infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuuteen, vaikka nämä puhkesivat tyypillisesti samaan aikaan IgG-vasta-aineiden muodostumisen kanssa. IgE-vasta-aineiden esiintymistä ei täysin tutkittu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Entsyymit.
ATC-koodi: A16AB05.

MPS I -sairaus

Mukopolysakkaridin kertymäsairaudet aiheutuvat glykosaminoglykaanien kataboliaan tarvittavien erityisten lysosomaalisten entsyymien puutteesta. MPS I on heterogeeninen monen elinjärjestelmän sairaus, jolle on ominaista α -L-iduronidaasin puutos. Tämä on lysosomaalinen hydrolaasi, mikä katalysoi dermataani- ja heparaanisulfaatin termonaalisen α -L-iduronihappotähteidenhydrolyysia. Alentunut tai puuttuva α -L-iduronidaasiaktiivisuus johtaa glykosaminoglykaanien, dermataani- ja heparaanisulfaatin kertymiseen moniin solutyyppeihin ja kudokseen.

Vaikutusmekanismi

Entsyymikorvaushoidon tarkoituksena on palauttaa riittävä entsyymiaktiivisuustaso kertyneen substraatin hydrolysoimiseksi ja kertymisen estämiseksi. Laskimonsisäisen infuusion jälkeen laronidaasi poistuu nopeasti verenkierrosta ja siirtyy solujen lysosomeihin todennäköisimmin mannoosi-6-fosfaattireseptorien kautta.

Puhdistettu laronidaasi on glykoproteiini, jonka molekyylipaino on noin 83 kDa. Laronidaasi muodostuu 628 aminohaposta N-terminaalin pilkkoutumisen jälkeen. Molekyylissä on 6 muuntelukohtaa oligosakkarideille N-terminaaliin liittyen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aldurazymella tehtiin kolme kliinistä tutkimusta tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi. Yksi kliininen tutkimus keskittyi pääosin arvioimaan Aldurazymen vaikutusta MPS I:n systeemiin oireisiin, kuten heikkoon fyysiseen suorituskäyttöön, restriktiiviseen keuhkosairauteen, ylähengitystietukokseen, nivelliikkuvuuden heikkenemiseen, hepatomegaliaan ja näkökyvyn heikkemiseen. Yhdessä tutkimuksessa arvioitiin pääosin Aldurazymen turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa alle 5-vuotiaille potilaille, mutta tutkimuksessa oli mukana myös muutamia tehomittareita. Kolmannessa tutkimuksessa arvioitiin eri Aldurazyme-annosten farmakodynamiikkaa ja turvallisuutta. Toistaiseksi ei ole kliinisiä tietoja lääkkeen hyödyllisyydestä sairauden neurologisiin oireisiin.

Aldurazymen turvallisuus ja teho arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa III-vaiheen tutkimuksessa, johon osallistui 45 iältään 6–43-vuotiasta potilasta. Vaikka tutkimukseen osallistuneet potilaat edustivat taudin koko kirjoa, suurimmalla osalla potilaista oli taudin välimuotoinen fenotyyppi; vain yhdellä potilaalla oli taudin vaikea fenotyyppi. Tutkimukseen mukaan otetuilla potilailla nopea vitaalikapasiteetti (FVC) oli alle 80 % pituuden mukaisesta viitearvosta ja heidän oli kyettävä seisomaan 6 minuuttia ja kävelemään 5 metriä.

Potilaat saivat joko 100 U/kg Aldurazymea tai lumelääkettä kerran viikossa kaikkiaan 26 viikon ajan. Ensisijaisina tehon päätemuuttujina olivat prosenttimuutokset pituuden mukaisesta viitearvosta nopeasti ulospuhalletussa vitaalikapasiteetissa (FVC) ja kuuden minuutin kävelytestin absoluuttinen kävelymatka (6MWT = 6 minuutin kävelytesti). Kaikki potilaat osallistuivat myöhemmin avoimeen jatkotutkimukseen, jossa he saivat 100 U/kg Aldurazymea kerran viikossa vielä 3 ja puolen vuoden ajan (182 viikkoa).

26 hoitoviikon jälkeen Aldurazymea saaneiden potilaiden keuhkotoiminta parani ja kävelykyky parani lumeryhmään verrattuna, kuten alla olevassa taulukossa osoitetaan.

	III-vaihe, 26 hoitoviikkoa lumelääkkeeseen verrattuna			
			p-arvo	Luottamusväli (95 %)
Ennakoitu %-arvo FVC (prosenttiyksikköä)	Keskiarvo	5,6	-	
	Mediaani	3,0	0,009	0,9–8,6
6 minuutin kävelytesti (metriä)	Keskiarvo	38,1	-	
	Mediaani	38,5	0,066	-2,0–79,0

Avoimessa jatkotutkimuksessa nämä vaikutukset paranivat ja/tai pysyivät samoina 208 viikon ajan Aldurazyme/Aldurazyme-ryhmässä ja 182 viikon ajan lumelääke/Aldurazyme-ryhmässä, kuten alla olevassa taulukossa osoitetaan.

	Aldurazyme/Aldurazyme 208 viikon kuluttua	Lumelääke/Aldurazyme 182 viikon kuluttua
Keskimääräinen muutos verrattuna hoidon lähtökohtaan		
Viitteellinen FVC-prosentti (%) ¹	- 1.2	- 3.3
6 minuutin kävelytesti (metriä)	+ 39.2	+ 19.4
Apnea/Hypopnea -indeksi (AHI)	- 4.0	- 4.8
Olkapään koukistusliikkuvuus (astetta)	+ 13.1	+ 18.3
CHAQ/HAQ-kyvyttömyysindeksi ²	- 0.43	- 0.26

¹ FVC-prosenttiarvon pieneneminen ei ole kliinisesti merkitsevä tällä aikavälillä, ja kasvavien lapsipotilaiden absoluuttiset keuhkotilavuudet jatkoivat kasvamista suhteessa pituuden muutoksiin.

² Molemmat ryhmät ylittivät kliinisen vähimmäismerkitsevyysrajan (-0.24)

Tutkimuksen loppuun mennessä maksan tilavuus normalisoitui 22 (85 %) potilaalla 26:sta, joilla oli epänormaali maksan tilavuus alkutilanteessa. Virtsaan erittyvä glykosaminoglykaani (µg/mg kreatiniini) väheni nopeasti ensimmäisen 4 viikon kuluessa, ja muutos säilyi tutkimuksen loppuajan. Virtsan GAG-pitoisuudet vähenivät 77 % ja 66 % lumelääke/Aldurazyme- ja Aldurazyme/Aldurazyme-ryhmissä, ja vastaavasti kolmanneksella potilaista (15:sta 45:stä) virtsan GAG-pitoisuudet olivat normalisoituneet tutkimuksen loppuvaiheessa.

Sairauden ilmenemisen heterogeenisyyden vaikutus voidaan ottaa huomioon käyttämällä yhdistettyä päätemuuttujaa, joka yhdistää kliinisesti merkitsevät muutokset viiden vaikuttavan muuttujan avulla (FVC-prosenttiarvo, 6 minuutin kävelytestin matka, olkapään koukistusliikkuvuus, AHI-indeksi ja näöntarkkuus). Yhdistetyn päätemuuttujan perusteella tutkimuksen kokonaistulos oli seuraava: parannusta tuli 26 potilaalle (58 %), ei muutosta 10 potilaalle (22 %) ja tilan huononeminen 9 potilaalla (20 %).

Vuoden kestäneessä II-vaiheen avoimessa tutkimuksessa arvioitiin lähinnä Aldurazymen turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa. Mukana oli 20 potilasta, joiden ikä oli alle 5 vuotta tutkimuksen alkaessa (16 potilaalla oli sairauden vaikea muoto ja neljällä keskivaikea). Potilaat saivat Aldurazymea 100 U/kg viikoittaisina infusioina yhteensä 52 viikon ajan. Neljän potilaan annos suurennettiin tasolle

200 U/kg viikosta 26 lähtien, koska virtsan GAG-pitoisuus oli kohonnut viikolla 22. 18 potilasta oli mukana tutkimuksen loppuun saakka. Potilaiden Aldurazymen sietokyky oli hyvä kummallakin annostuksella. Virtsan keskimääräinen GAG-pitoisuus laski 50 prosentilla viikkoon 13 mennessä ja 61 prosentilla tutkimuksen loppuun mennessä. Tutkimuksen lopussa kaikkien potilaiden maksan tilavuus oli pienentynyt, ja 50 prosentilla potilaista (9/18) maksan tilavuus oli normaali. Vasemman kammion lievistä hypertrofiasta kärsivien potilaiden osuus väheni 53 prosentista (10/19) 17 prosenttiin (3/18), ja keskimääräinen vasemman kammion massa normalisoitui kehon pinta-alaan suhteutettuna vähenemällä 0,9 Z-Score-arvoa (n=17). Useiden potilaiden pituus (n=7) ja paino (n=3) kasvoi iän mukaisesti (Z-Score). Henkinen kehitys oli normaalia nuorilla potilailla (< 2,5 vuotta), joilla oli sairauden vakava fenotyyppi, ja kaikilla neljällä potilaalla, joilla oli taudin välimuotoinen fenotyyppi. Sen sijaan kehitys oli niukkaa tai olematonta vanhemmilla potilailla, joilla oli taudin vakava fenotyyppi.

IV-vaiheen tutkimuksessa arvioitiin eri Aldurazyme-annosten farmakodynaamisia vaikutuksia virtsan GAG-pitoisuuksiin, maksan tilavuuteen ja kuuden minuutin kävelytestiin. Tässä 26 viikon avoimessa tutkimuksessa 33 MPS I -potilasta noudatti jotakin seuraavasta neljästä lääkitysohjelmasta: 100 U/kg IV joka viikko (suositeltu annos), 200 U/kg IV joka viikko, 200 U/kg IV joka toinen viikko tai 300 U/kg IV joka toinen viikko. Suuremmista annoksista ei havaittu olevan selvää hyötyä suositeltuun annokseen nähden. 200 U/kg IV joka toinen viikko voi olla hyväksyttävä annos potilaille, joilla on vaikeuksia saada viikoittaisia infuusioita. Ei ole kuitenkaan mitään näyttöä siitä, että näiden kahden lääkitysohjelman pitkäaikainen kliininen tehokkuus olisi yhtä suuri.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annetun laronidaasin (infuusioaika 240 minuuttia, annos kehon painokiloa kohti 100 U/kg) farmakokineettiset ominaisuudet mitattiin viikoilla 1, 12 ja 26.

Parametri	Infuusio 1	Infuusio 12	Infuusio 26
	Keskiarvo ± keskihajonta	Keskiarvo ± keskihajonta	Keskiarvo ± keskihajonta
C_{max} (U/ml)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
AUC_∞ (t•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} (t)	3,61 ± 0,894	2,02 ± 1,26	1,94 ± 1,09

C_{max} suureni ajan kuluessa. Jakaantumistilavuus pieneni hoidon jatkuessa, mikä liittyy mahdollisesti vasta-aineiden muodostumiseen ja/tai maksan tilavuuden pienenemiseen. Laronidaasin farmakokineettinen profiili oli alle 5-vuotiaiden potilaiden verestä mitattuna samankaltainen kuin vanhemmista potilaista, joilla oli sairauden lievempi muoto, mitattu.

Laronidaasi on proteiini ja sen odotetaan hajoavan metabolisesti peptidihydrolyysin kautta. Siksi maksan toimintahäiriön ei oleteta vaikuttavan laronidaasin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittäväällä tavalla. Laronidaasin eliminoitumista munuaisten kautta pidetään vähäisenä puhdistumatienä (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot, jotka perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin, kerta-annoksen ja toistetun altistuksen toksisuustutkimuksiin ja lisääntymistä koskeviin toksisuustutkimuksiin, eivät paljasta erityisiä vaaroja ihmisille. Genotoksisia ja karsinogeenisiä vaikutuksia ei odoteta esiintyvän.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumdivetyfosfaatti, monohydraatti
Dinatriumfosfaatti, heptahydraatti
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, paitsi kohdassa 6.6 mainittujen.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektiopullot:
3 vuotta

Laimennetut liuokset:

Mikrobiologisesta turvallisuuskulmasta katsoen tuote tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, ja mikäli laimennus on suoritettu kontrolloiduissa ja hyväksytyissä aseptisissä olosuhteissa, säilytyksen ei tulisi ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C)

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 ml infuusiokonsentraattia injektiopullossa (I-typin lasinen), jossa on tulppa (silikonipäällysteinen klorobutylikumi) ja sinetti (alumiini) ja repäisykorkki (polypropeeni).

Pakkauskoot: 1, 10 ja 25 injektiopulloa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kukin Aldurazyme-injektiopullo on kertakäyttöinen. Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on laimennettava **9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuoksella** aseptista tekniikkaa noudattaen. Laimennettu Aldurazyme-liuos on suositeltavaa antaa potilaalle infuusiolaitteistolla, jossa on 0,2 µm suodatin.

Aldurazyme-infuusion valmistus (noudata aseptista tekniikkaa)

- Määritä kunkin potilaan painon perusteella, kuinka monta injektiopulloa on laimennettava. Ota tarvittavat injektiopullot jääkaapista noin 20 minuuttia aikaisemmin, jotta ne tulevat huoneenlämpöisiksi (alle 30°C).
- Ennen laimennusta tarkista jokainen injektiopullo silmämääräisesti hiukkasten tai värjäntymisen varalta. Liuoksessa, joka on kirkas tai hieman samea ja väritön tai kellertävä, ei tulisi olla näkyviä hiukkasia. Injektiopulloja, joissa on hiukkasia tai värjäntymiä, ei saa käyttää.
- Määritä potilaan painon perusteella infuusion kokonaismäärä: joko 100 ml (jos kehon paino on enintään 20 kg) tai 250 ml (jos kehon paino on yli 20 kg) 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta.

- Ota ja heitä pois infuusiopussista 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta lisättävän Aldurazymen kokonaismäärän verran.
- Ota tarvittava määrä Aldurazyme-injektiopulloista ja yhdistä otetut määrät.
- Lisää yhdistetyt Aldurazymen määrät 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuokseen.
- Sekoita infuusioliuos kevyesti.
- Ennen käyttöä tarkista liuos silmämääräisesti hiukkasten varalta. Vain kirkkaita ja värittömiä liuoksia, joissa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/253/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 10. kesäkuuta 2003

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 10. kesäkuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (1 INJEKTIOPULLO, 10 INJEKTIOPULLOJA, 25 INJEKTIOPULLOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aldurazyme 100 U/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
laronidaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml sisältää 100 U laronidaasia.
Kukin 5 ml:n injektiopullo sisältää 500 U laronidaasia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Natriumkloridi,
Natriumdivetyfosfaatti monohydraatti,
Dinatriumfosfaatti heptahydraatti,
Polysorbaatti 80,
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten.
10 injektiopulloa infuusiokonsentraattia, liuosta varten.
25 injektiopulloa infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kertakäyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C)

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön liuos on hävitettävä.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Myyntiluvan haltija:
Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/253/001 1 injektiopullo
EU/1/03/253/002 10 injektiopulloa
EU/1/03/253/003 25 injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Aldurazyme 100 U/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
laronidaasi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

Säilytä 2 °C–8 °C.

Genzyme Europe B.V. - NL

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Aldurazyme 100 U/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten laronidaasi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Aldurazyme on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Aldurazyme-valmistetta
3. Miten Aldurazyme-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aldurazyme-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aldurazyme on ja mihin sitä käytetään

Aldurazyme-valmisteella hoidetaan potilaita, joilla on MPS I -tauti (mukopolysakkaridoosi I). Aldurazyme-valmisteella hoidetaan taudin muita kuin neurologisia oireita.

MPS I -tautia sairastavilla henkilöillä α -L-iduronidaasi-entsyymien pitoisuus on alhainen tai entsyymiä ei ole ollenkaan. α -L-iduronidaasi on entsyymi, joka hajottaa tiettyjä aineita (glykosaminoglykaanit) kehossa. Vähäisen pitoisuuden seurauksena keho ei hajota ja käsittele näitä aineita niin kuin pitäisi ja aineet kertyvät kehon moniin kudoksiin, mikä aiheuttaa MPS I -taudin oireita.

Aldurazyme on keinotekoinen laronidaasi-niminen entsyymi. Sillä voidaan korvata MPS I -taudissa puuttuva luonnollinen entsyymi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Aldurazyme-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Aldurazyme-valmistetta

Jos olet allerginen (yliherkkä) laronidaasille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Aldurazyme-valmistetta. Jos saat Aldurazyme-hoitoa, sinulle voi kehittyä infuusioon liittyviä reaktioita. Infuusioon liittyvä reaktio tarkoittaa mitä tahansa infuusioon liittyvää haittavaikutusta infuusion aikana tai infuusiopäivän loppuun mennessä (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Jotkut näistä reaktioista voivat olla vakavia. Jos sinulle tulee tällainen reaktio, **ota välittömästi yhteys lääkäriisi.**

Jos tällaisia reaktioita esiintyy, Aldurazyme-infuusio on lopetettava välittömästi, ja lääkärisi aloittaa asianmukaisen hoidon.

Nämä reaktiot voivat olla erityisen vakavia, jos sinulla on ennestään MPS I -tautiin liittyviä ylähengitysteitä ahtauttava tila.

Sinulle saatetaan antaa lisälääkitystä, kuten antihistamiineja ja parasetamolia, allergisten reaktioiden estämiseksi.

Muut lääkevalmisteet ja Aldurazyme

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät klorokiinia tai prokaiinia sisältäviä lääkkeitä, koska nämä saattavat heikentää Aldurazyme-valmisteen vaikutusta.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky

Aldurazyme-valmisteen käytöstä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole riittävästi kokemusta. Sinulle ei saa antaa Aldurazyme-valmistettä raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeen.

Ei tiedetä erittyykö Aldurazyme äidinmaitoon. Imetyksen lopettaminen Aldurazyme-hoidon ajaksi on suositeltavaa.

Tietoa Aldurazyme-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Aldurazyme sisältää natriumia

Yhdessä injektiopullossa lääkevalmistetta on 1,29 mmol natriumia. Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on vähäsuolainen ruokavalio.

3. Miten Aldurazyme-valmistettä annetaan

Käyttöohje – laimentaminen ja lääkkeen anto

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on laimennettava ennen antoa ja se annetaan laskimoon (ks. hoitoalan ammattilaisille tarkoitetut tiedot).

Aldurazyme tulisi antaa asianmukaisessa hoitopaikassa, missä elvytysvälineistö on helposti saatavilla hätätapausten hoitoon.

Annos

Suosittelut Aldurazyme-annos on kehon painokiloa kohden 100 U/kg ja se annetaan kerran viikossa infuusiona laskimoon. Alkuannoksen infuusionopeutta 2 U/kg/t voidaan asteittain lisätä 15 minuutin välein, jos potilas sietää tämän, enimmäisnopeuden ollessa 43 U/kg/t. Koko annosmäärä tulisi antaa noin 3–4 tunnissa.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Jos sinulta jää Aldurazyme-infuusio väliin

Jos olet ollut poissa Aldurazyme-infuusiokerralta, ota yhteys lääkäriisi.

Jos saat enemmän Aldurazyme-valmistettä kuin sinun pitäisi

Aldurazyme-valmisteen yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia ilmeni pääasiassa infuusion aikana tai pian sen jälkeen (infuusioon liittyviä reaktioita). Jos sinulle tulee tällainen reaktio, **ota välittömästi yhteyttä lääkäriin**. Reaktioiden määrä väheni ajan kuluessa, kun Aldurazyme-hoidon antamista potilaille jatkettiin. Suurin osa reaktioista oli vakavuudeltaan lieviä tai kohtuullisen lieviä. Vakavia systeemisiä allergisia reaktioita (anafylaktisia reaktioita) on havaittu potilailla Aldurazyme-infusioiden aikana tai 3 tunnin aikana infuusion jälkeen. Jotkut sellaisen vakavan allergisen reaktion oireista olivat henkeä uhkaavia, kuten äärimmäiset hengitysvaikeudet, kurkun turvotus, matala verenpaine ja veren matala happipitoisuus. Osalla aikaisemmin vakavaa ylähengitysteiden ja keuhkojen MPS I:ta sairastaneilla ilmeni vakavia reaktioita mukaan lukien bronkospasmit (hengitysteiden supistuminen), hengityksen pysähtely ja kasvojen turvotus. Bronkospasmien ja hengityspysähdyksen esiintymistiheys on tuntematon. Vakavien allergisten reaktioiden (anafylaktisten reaktioiden) ja kasvojen turvotuksen esiintymistiheys katsotaan yleiseksi, eli niitä voi esiintyä 1 potilaalla 10:stä.

Hyvin yleisiä oireita (joita voi esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä), jotka eivät olleet vakavia, olivat päänsärky, pahoinvointi, vatsakipu, ihottuma, nivelsairaus, nivelkipu, selkäkipu, käsi- tai jalkakipu, ihon punoitus, kuume, vilunväristykset, kohonnut sydämen lyöntitiheys, kohonnut verenpaine ja infuusiokohdan reaktiot.

Muita haittavaikutuksia ovat seuraavat:

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)

- kohonnut ruumiinlämpö
- kihelmöinti
- huimaus
- yskä
- hengitysvaikeudet
- oksentelu
- ripuli
- niskan turvotus
- nokkosihottuma
- kutina
- hiustenlähtö
- kylmä hiki, voimakas hikoilu
- lihaskipu
- kalpeus
- kylmät kädet tai jalat
- kuumen ja kylmän tuntemukset
- väsymys
- influenssan kaltainen sairaus
- levottomuus.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- ihon sinerrys (koska veren happipitoisuus on ollut matala)
- nopea hengitys
- ihon punoitus
- lääkkeen vuotaminen pistospaikan ympäristöön, josta voi seurata turvotusta ja punoitusta
- käsivarsien ja/tai säärtien turvotus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aldurazyme-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Sinulle ei saa antaa tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot:

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aldurazyme sisältää

- Vaikuttava aine on laronidaasi. Yksi ml liuosta injektiopullossa sisältää 100 U laronidaasia. Kukin 5 ml:n injektiopullo sisältää 500 U laronidaasia.
- Muut aineet ovat:
natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattiheptahydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi

Aldurazyme-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Aldurazyme toimitetaan infuusiokonsentraattina, liuosta varten. Se on kirkas tai hieman samea ja väritön tai kellertävä liuos.

Pakkauskoot: 1, 10 ja 25 injektiopulloa laatikossa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Alankomaat.

Valmistaja

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Iso-Britannia,
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanti.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

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

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

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

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

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

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

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.p.A.
Tel: +39 059 349 811

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

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

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

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

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

United Kingdom
Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Lietuva

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Kukin Aldurazyme-injektiopullo on kertakäyttöinen. Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuoksella aseptista tekniikkaa noudattaen. Laimennettu Aldurazyme-liuos on suositeltavaa antaa potilaalle infuusiolaitteistolla, jossa on 0,2 µm suodatin.

Mikrobiologisesta turvallisuuskulmasta katsoen tuote tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytyksen ei tulisi ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa, mikäli laimennus on suoritettu kontrolloiduissa ja hyväksytyissä aseptisissä olosuhteissa.

Aldurazyme-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samaan infuusioon.

Aldurazyme-infuusion valmistus (noudata aseptista tekniikkaa)

- Määritä kunkin potilaan painon perusteella, kuinka monta injektiopulloa on laimennettava. Ota tarvittavat injektiopullot jääkaapista noin 20 minuuttia aikaisemmin, jotta ne tulevat huoneenlämpöisiksi (alle 30 °C).
- Ennen laimennusta tarkista jokainen injektiopullo silmämääräisesti hiukkasten tai värjäytymisen varalta. Liuoksessa, joka on kirkas tai hieman samea ja väritön tai vaaleankeltainen, ei tulisi olla näkyviä hiukkasia. Injektiopulloja, joissa on hiukkasia tai värjäytymiä, ei saa käyttää.
- Määritä potilaan painon perusteella infuusion kokonaismäärä: joko 100 ml (jos kehon paino on enintään 20 kg) tai 250 ml (jos kehon paino on yli 20 kg) 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta.
- Ota ja heitä pois infuusiopussista 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta lisättävän Aldurazyme-valmisteen kokonaismäärän verran.
- Ota tarvittava määrä Aldurazyme-injektiopulloista ja yhdistä otetut määrät.
- Lisää yhdistetyt Aldurazyme-valmisteen määrät 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuokseen.
- Sekoita infuusioliuos kevyesti.
- Ennen käyttöä tarkista liuos silmämääräisesti hiukkasten varalta. Vain kirkkaita ja värittömiä liuoksia, joissa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.