

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aldurazyme 100 E/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 100 E (ca. 0,58 mg) laronidase.
Hvert hetteglass på 5 ml inneholder 500 E laronidase

Aktivitetseenheten (E) er definert som hydrolysen av et mikromol substrat (4-MUI) per minutt.

Laronidase er en rekombinant form av menneskelig α -L-iduronidase og fremstilles gjennom rekombinant DNA-teknologi hvor cellekulturen fra eggstokkene til pattedyret kinesisk hamster benyttes.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hvert hetteglass på 5 ml inneholder 1,29 mmol natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
En gjennomskiktig til noe opaliserende og fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aldurazyme er indisert ved langvarig enzymerstatningsbehandling hos pasienter som har fått bekreftet diagnosen Mukopolysakkaridose I (MPS I; α -L-iduronidasemangel) for å behandle sykdommens ikke-nevrologiske symptomer (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Aldurazyme bør skje under tilsyn av lege som har erfaring med behandling av pasienter med MPS I eller andre arvelige stoffskiftesykdommer. Administrasjon av Aldurazyme bør utføres i et egnet klinisk miljø der det er rask tilgang til gjenopplivingsutstyr til bruk i nødstilfeller.

Dosering

Anbefalt dose av Aldurazyme er 100 E/kg kroppsvekt, gitt en gang per uke.

Pediatrik populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pediatrik populasjon.

Eldre

Aldurazymes sikkerhet og effekt hos pasienter eldre enn 65 år er ikke fastsatt, og ingen dosering kan anbefales for disse pasientene.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Aldurazyme hos pasienter med nyre- eller leverinsuffisiens er ikke blitt evaluert og ingen dosering kan anbefales for disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Aldurazyme skal administreres som en intravenøs infusjon.

Den innledende infusjonshastigheten på 2 E/kg/time kan økes hvert kvarter, hvis det tolereres, til maks. 43 E/kg/time. Det totale infusjonsvolumet bør tilføres i løpet av ca. 3-4 timer. For informasjon om forbehandling, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig hypersensitivitet (f.eks. anafylaktisk reaksjon) overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Pasienter behandlet med Aldurazyme kan utvikle infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), definert som alle bivirkninger som oppstår under infusjonen eller i løpet av infusjonsdagen (se pkt. 4.8). Noen av disse IRR kan være alvorlige (se nedenfor).

Pasienter som behandles med Aldurazyme bør overvåkes nøye og alle tilfeller av infusjonsrelaterte reaksjoner, forsinkede reaksjoner og mulige immunologiske reaksjoner bør rapporteres. Status på antistoff bør monitoreres regelmessig og rapporteres.

Alvorlige IRR er rapporterte hos pasienter med på forhånd alvorlige underliggende problemer med øvre luftveier, og derfor skal spesielt disse pasientene fortsatt overvåkes nøye og bare infuseres med Aldurazyme i klinisk hensiktsmessige omgivelser der det er tilgang til gjenopplivningsutstyr i tilfelle det oppstår medisinske nødstilfeller.

Pasienter som har en akutt underliggende sykdom på det tidspunktet de skal få Aldurazyme, ser ut til å ha større risiko for IRR. Pasientens kliniske status bør vurderes nøye før administrering av Aldurazyme.

På grunnlag av den kliniske fase 3-studien, forventes nesten alle pasienter å utvikle IgG-antistoffer mot laronidase, hovedsakelig i løpet av 3 måneder etter behandlingsstart.

Pasienter som har utviklet antistoffer eller har fått symptomer på IRR bør behandles med forsiktighet ved administrering av Aldurazyme (se pkt. 4.3 og 4.8).

Kliniske studier viste at det vanligvis var mulig å behandle IRR ved å senke infusjonshastigheten og ved å (forhånds)behandle pasienten med antihistaminer og/eller antipyretika (paracetamol eller ibuprofen), for dermed å gjøre det mulig for pasienten og fortsette med behandlingen.

Siden det er liten erfaring med gjenopptak av behandling etter et lengre avbrudd, må man være varsom på grunn av den teoretisk sett økte risikoen for hypersensitivetsreaksjon etter et behandlingsavbrudd.

Ved første administrasjon av Aldurazyme eller ved gjenopptak av administrering etter avbrudd i behandlingen, anbefaler man at pasientene premediseres (antihistaminer og/eller antipyretika) ca. 60 minutter før infusjonen starter, for å minimere den potensielle forekomsten av IRR. Hvis det foreligger kliniske indikasjoner, bør man vurdere administrasjon av forbehandlingsmedisiner ved påfølgende infusjoner med Aldurazyme.

Ved tegn på mild eller moderat IRR, bør behandling med antihistaminer og paracetamol/ibuprofen vurderes og/eller en reduksjon i infusjonshastigheten til halvparten av den man hadde når reaksjonen oppsto.

Hvis det oppstår et enkelt alvorlig tilfelle av IRR, bør infusjonen stoppes til symptomene er forsvunnet og man bør vurdere behandling med antihistaminer og paracetamol/ibuprofen. Infusjonen kan settes i gang på nytt med en reduksjon i infusjonshastigheten til 1/2 – 1/4 av den man hadde når den forrige reaksjonen oppsto.

Hvis det oppstår gjentatte moderate IRR eller ny provokasjon foretas etter et enkelt tilfelle av alvorlig IRR, bør man vurdere forhåndsbehandling (antihistaminer og paracetamol/ibuprofen og/eller kortikosteroider) og en reduksjon i infusjonshastigheten til 1/2 – 1/4 av den man hadde når den forrige reaksjonen oppsto.

I likhet med alle andre typer intravenøse proteinprodukter, kan alvorlige allergilignende hypersensitivitetsreaksjoner forekomme.

Hvis det oppstår slike reaksjoner, anbefales umiddelbar seponering av Aldurazyme og at hensiktsmessig medisinsk behandling iverksettes. Gjeldende medisinske standarder for behandling ved nødstilfeller bør overholdes.

Hjelpestoffer

Dette legemiddelet inneholder natrium og administreres intravenøst i en 0,9 % natriumkloridoppløsning, (se pkt. 6.6). Pasienter som er på en kontrollert natriumdiett bør ta hensyn til dette.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Laronidase er en usannsynlig kandidat for cytokrom P450-relaterte interaksjoner på grunn av stoffets metabolisme.

Aldurazyme bør ikke administreres samtidig med klorokin eller prokain på grunn av en potensiell risiko for forstyrrelser i det intracellulære opptaket av laronidase.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Aldurazyme hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp og embryo/fosterutvikling og postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Derfor skal ikke Aldurazyme brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Laronidase kan skilles ut i brystmelken. Da det ikke er tilgjengelig data i neonater utsatt for laronidase via brystmelk, anbefales det å slutte å amme under behandling med Aldurazyme.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data for virkningen av laronidase på fertilitet. Prekliniske data viste ingen signifikante uønskede funn (se pkt. 5.3.)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De fleste av bivirkningene rapportert i de kliniske studiene, ble klassifisert som infusjonsrelaterte bivirkninger (IRR), og ble funnet hos 53 % av pasientene i Fase 3-studien (pasienter under behandling

i opp til 4 år). Bivirkningene ble også rapportert fra 35 % av pasientene i studien for barn under 5 år (behandlet i opp til 1 år). Noen av IRR tilfellene var alvorlig. Over tid ble antallet rapporterte tilfeller av slike bivirkninger redusert. De vanligste bivirkningene var: hodepine, kvalme, abdominalsmerter, utslett, artralgi, ryggsmarter, smerter i ekstremiteter, rødming, pyreksi (forhøyet kroppstemperatur), reaksjoner på infusjonsstedet, økt blodtrykk, reduksjon i oksygenmetning, takykardi og kuldegysninger. Erfaring med infusjonsrelaterte reaksjoner etter markedsføring viste rapportering av cyanose, hypoksi, takypné, pyreksi, oppkast, kuldegysninger og erytem, der noen av disse reaksjonene ble alvorlige.

Liste over bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger ved Aldurazymebehandling ble rapportert hos totalt 45 pasienter fra 5 års alder og eldre som var behandlet i opptil 4 år i klinisk utprøving (Fase III) og i forlengelsen av denne. Disse står oppført nedenfor etter følgende kategorier for hyppighet: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). På grunn av et lavt pasientantall vil en bivirkning som rapporteres hos en enkelt pasient klassifiseres som vanlig.

MedDRA Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaktisk reaksjon	
Psykiatriske lidelser		Rastløshet	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Parestesi, svimmelhet	
Hjertesykdommer		Takykardi	
Karsykdommer	Rødming	Hypotensjon, blekhet, perifer kuldefølelse	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Pustevansker, dyspné, hoste	Cyanose, hypoksia, takypné, bronkospasme, pustestans
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, abdominalsmerter	Oppkast, diaré	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Angioødem, ansiktshevelser, urtikaria, pruritus, kaldsvette, alopesi, hyperhidrose	Erytem, ansiktsødem, laryngealt ødem, perifert ødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artropati, artralgi, ryggsmarter, smerter i ekstremiteter	Muskel- og skjelettsmerter	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi, reaksjoner på infusjonsstedet	Kuldegysninger, varmfølelse, kuldefølelse, fatigue, influensaliknende symptomer	Ekstravasasjon

Undersøkelser		Forhøyet kroppstemperatur, redusert oksygenmetning	
---------------	--	--	--

En enkelt pasient med på forhånd kompromitterte luftveier utviklet en alvorlig reaksjon tre timer etter påbegynt infusjon (ved uke 62 av behandlingen) bestående av urticaria og luftveisobstruksjon, og trengte trakeotomi. Denne pasienten testet positiv for IgE.

Dessuten opplevde noen få pasienter som hadde tidligere historie med alvorlige MPS I-relaterte problemer med øvre luftveier og lunger, alvorlige reaksjoner inkludert bronkospasme, respirasjonsstans og ansiktsødem (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Bivirkninger av Aldurazyme rapportert i en fase II studie hos totalt 20 pasienter som var yngre enn 5 år og hovedsakelig med alvorlig fenotype, som ble behandlet i inntil 12 måneder er oppførte nedenfor. Bivirkningene var alle milde til moderate.

MedDRA Organklasser	MedDRA Foretrukket begrep	Frekvens
Hjertesykdommer	takykardi	svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	pyreksi	svært vanlige
	kuldegysninger	svært vanlige
Undersøkelser	økt blodtrykk	svært vanlige
	redusert oksygenmetning	svært vanlige

I en fase 4 studie, fikk 33 MPS I pasienter 1 av 4 følgende doser: 100 E/kg IV hver uke (anbefalt dose), 200 E/kg IV hver uke, 200 E/kg IV hver 2. uke eller 300 E/kg IV hver 2. uke. Den anbefalte dosegruppen hadde færrest antall pasienter som opplevde bivirkninger og IRR. Typen IRR var lik de reaksjonene som man har sett i andre kliniske studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunogenitet

Nesten alle pasientene utviklet IgG-antistoffer mot laronidase. De fleste pasientene serokonverterte innen 3 måneder etter påbegynt behandling, men serokonvertering hos pasienter under 5 års alder med en mer alvorlig fenotype oppstod for det meste innen 1 måned (gjennomsnittlig 26 dager versus 45 dager hos pasienter som var 5 år og eldre). Mot slutten av fase III (eller ved tidlig avbrytelse av studien), hadde 13/45 pasienter ingen merkbare antistoffer fra radioimmunoprecipitations-assay (RIP), inkludert 3 pasienter som aldri hadde serokonvertert. Pasienter med lave eller ingen antistoffer viste en tydelig nedgang av GAG i urinen. Pasienter med høyt antistoffnivå viste varierende reduksjon av GAG i urin. Den kliniske betydningen av disse funnene er uvisst ettersom det ikke var noe samsvarsforhold mellom IgG antistoffnivå og klinisk harde endepunkter.

I tillegg ble 60 pasienter i fase 2 og 3 studier testet for in-vitro nøytraliserende effekter. Fire pasienter (tre i fase III-studien og én i fase II-studien) viste marginal til lav in-vitro hemmende laronidaseenzymaktivitet som ikke syntes å virke inn på klinisk effektivitet og/eller urin GAG-reduksjon.

Forekomsten av antistoffer synes ikke å være relatert til frekvensen av IRR-tilfeller, selv om forekomsten av disse reaksjonene ofte sammentraff med dannelsen av IgG-antistoffer. Forekomsten av IgE-antistoffer ble ikke undersøkt fullt ut.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Enzymer.

ATC-kode: A16AB05.

MPS I-sykdom

Mukopolysakkaride avleiringssykdommer forårsakes av mangel på spesifikke lysosomale enzymer som trengs til nedbrytningen av glykosaminoglykaner (GAG). MPS I er en heterogen og multisystemisk lidelse karakterisert av mangelen på α -L-iduronidase, en lysosomal hydrolase som katalyserer hydrolysen av terminale α -L-iduron av dermatansulfat og heparansulfat. Redusert eller fraværende α -L-iduronidaseaktivitet resulterer i akkumulering av glykosaminoglykanene, dermatansulfat og heparansulfat i mange celletyper og mange typer vev.

Virkningsmekanisme

Begrunnelsen for enzymerstatningsterapi er å gjenopprette et nivå av enzymatisk aktivitet som er tilstrekkelig til å hydrolysere det akkumulerte substratet og forhindre ytterligere akkumulering. Etter intravenøs infusjon, fjernes laronidase raskt fra sirkulasjonen og tas opp av cellene til lysosomer, mest sannsynlig via mannose-6 fosfatreseptorer.

Renset laronidase er et glykoprotein med en molekylær vekt på ca. 83 kDa. Laronidase består av 628 aminosyrer etter spaltning av N-terminalen. Molekylet inneholder 6 N-koblede seter for oligosakkaridmodifisering.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det ble utført tre kliniske studier med Aldurazyme med tanke på effekt og sikkerhet. En klinisk studie fokuserte hovedsakelig på å vurdere effekten av Aldurazyme på de systemiske manifestasjonene av MPS I, som f.eks. nedsatt utholdenhet, restriktiv lungesykdom, obstruksjon i øvre luftveier, nedsatt bevegelse i ledd, hepatomegali og nedsatt synsevne. Én studie evaluerte hovedsakelig sikkerheten og farmakokinetikken av Aldurazyme hos pasienter som er yngre enn 5 år gamle, men enkelte andre effektivitetstiltak ble også inkludert. Den tredje studien ble utført for å evaluere farmakodynamikk og sikkerhet ved ulike doseringer av Aldurazyme.

Per dags dato foreligger det ingen kliniske data som viser noen form for fordelaktig virkning på sykdommens nevrologiske manifestasjoner.

Sikkerheten og effektiviteten av Aldurazyme ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebo kontrollert, fase 3 studie av 45 pasienter, i alder fra 6 til 43 år. Selv om pasientene som deltok representerte hele sykdomsspekteret, tilhørte de fleste av pasientene en middels fenotype, bare en pasient tilhørte alvorlig fenotype. Pasienter med en lungekapasitet målt som forsert vitalkapasitet (Forced Vital Capacity (FVC)) med mindre enn 80 % av beregnet verdi og som kunne stå oppreist i 6 minutter og gå 5 meter ble inkludert i studien.

Pasienter fikk enten 100 E/kg Aldurazyme eller placebo hver uke i totalt 26 uker. De primære effektendepunktene var endringer i lungefunksjon målt i prosent av forutsagt normal FVC og absolutt avstand tilbakelagt på seks minutter i gangtesten (6MWT). Alle pasienter fortsatte deretter i en åpen forlengelsesstudie hvor alle fikk 100 E/kg Aldurazyme hver uke i ytterligere 3,5 år (182 uker).

Etter 26 ukers behandling viste pasienter behandlet med Aldurazyme en forbedret respiratorisk funksjon og forbedret gangedve sammenlignet med placebogruppen som angitt nedenfor.

Fase 3, 26 ukers behandling sammenlignet med placebo				
			p-verdi	Konfidens- intervall (95 %)
Forventet prosent FVC (prosent-poeng)	gjennomsnittlig	5,6	-	
	Median	3,0	0,009	0,9 – 8,6
6 minutters gangtest (meter)	gjennomsnittlig	38,1	-	
	Median	38,5	0,066	-2,0 – 79,0

Den åpne forlengelsesstudien viste en forbedring og/eller opprettholdelse av disse effektene i opp til 208 uker i Aldurazyme/Aldurazyme-gruppen og i 182 uker i placebo/Aldurazyme-gruppen som angitt i tabellen nedenfor.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	Etter 208 uker	Etter 182 uker
Gj.snittsendring fra pre-behandling baseline		
Forventet prosent FVC (%) ¹	- 1,2	- 3,3
6 MWT gangtest (meter)	+ 39,2	+ 19,4
Apnea/Hypopnea Index (AHI)	- 4,0	- 4,8
Skulderbevegelsesområde (grader)	+ 13,1	+ 18,3
CHAQ/HAQ funksjonsnedsettelse ²	- 0,43	- 0,26

¹ Den prosentvise nedgangen i forventet FVC er ikke av klinisk betydning innenfor dette tidsforløpet, og totalt lungevolum fortsatte å øke i forhold til endringene i høyde hos unge pasienter som fremdeles var i vekst.

² Begge gruppene oversteg den minste klinisk viktige forskjellen (-0,24)

Av de 26 pasientene som hadde en abnormal leverstørrelsen ved før-behandling-baseline, oppnådde 22 (85 %) normal leverstørrelse ved studiens slutt. Det var en rask nedgang i utskillelsen av GAG i urin ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin) i løpet av de første 4 ukene, og denne nedgangen ble opprettholdt gjennom resten av studien. GAG-nivåer i urinen ble redusert med henholdsvis 77 % og 66 % i placebo/Aldurazyme- og Aldurazyme/Aldurazyme-gruppene. Ved studiens slutt hadde en tredjedel av pasientene (15 av 45) oppnådd normale GAG-nivåer i urinen.

For å ta stilling til heterogenitet i sykdomsmanifestasjon på tvers av pasienter, ble det brukt et sammensatt endepunkt som oppsummerte klinisk viktige endringer i fem effektivitetsvariabler (forventet prosent ved normal FVC, 6MWT (gangtest) avstand, skulderbevegelsesområde, AHI og synsevne). Resultatet på globalt plan viste en forbedring hos 26 pasienter (58 %), ingen endring hos 10 pasienter (22 %) og en forverring hos 9 pasienter (20 %).

En fase 2 åpen, ett års studie som i hovedsak evaluerte sikkerheten og farmakokinetikken hos Aldurazyme i 20 pasienter yngre enn 5 år på inkluderingstidspunktet (16 pasienter med den alvorlige fenotypen og 4 med den intermediaære fenotypen) ble utført. Pasientene skulle få Aldurazyme 100 E/kg i ukentlige infusjoner i en total varighet på 52 uker. Fire pasienter fikk økt dosen til 200 E/kg de siste 26 ukene av studiene. Dette skyldtes økte GAG-nivåer i urinen ved uke 22.

Atten pasienter fullførte studien. Aldurazyme ble godt tolerert ved begge doser. Gjennomsnittlig GAG-nivå i urin falt med 50 % ved uke 13 og ble totalt redusert med 61 % ved studiens slutt. Ved fullførelsen av studien, viste samtlige pasienter en nedgang i leverstørrelse og 50 % (9/18) hadde oppnådd normal leverstørrelse. Andelen pasienter med venstre ventrikkelhypertrofi, ble redusert fra

53 % (10/19) til 17 % (3/18), og den gjennomsnittlige venstre ventrikkelmassen som normalisert i henhold til kroppsoverflate, ble redusert med 0,9 Z-Score (n=17). Flere pasienter viste en økning i høyde (n=7) og vekt (n=3) for alder Z-score. De yngre pasientene med fenotype av alvorlig grad (< 2,5 år) og alle de 4 pasientene med intermediær fenotype, viste en normal mental utvikling, mens de eldre pasientene med alvorlig fenotype viste begrenset eller ingen forbedring av kognitive evner.

Det ble utført en fase 4 studie for å evaluere de farmakodynamiske virkningene ved GAG i urin, levert volum og 6MWT (gangtest) med forskjellige doser av Aldurazyme. I denne åpne studien med 26 ukers varighet, fikk 33 MPS I-pasienter 1 av 4 følgende doseringer med Aldurazyme: 100 E/kg IV hver uke (anbefalt dose), 200 E/kg IV hver uke, 200 E/kg IV hver 2. uke eller 300 E/kg IV hver 2. uke. Funnene viste ingen direkte fordel forbundet med å gi høyere doser enn anbefalt. 200 E/kg IV hver 2. uke er muligens et godt alternativ for pasienter hvor det er vanskelig å administrere ukentlige infusjoner. Imidlertid er det ingen funn som tilsier at effektiviteten på lang sikt er lik for disse to doseregimene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrasjon av laronidase med en infusjonstid på 240 minutter og en dose på 100 E/kg kroppsvekt ble farmakokinetiske egenskaper målt i uke 1, 12 og 26.

Parameter	Infusjon 1 Gj.snitt ± SD	Infusjon 12 Gj.snitt ± SD	Infusjon 26 Gj.snitt ± SD
C_{max} (U/ml)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
AUC_∞ (time•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} (timer)	3,61 ± 0,894	2,02 ± 1,26	1,94 ± 1,09

C_{max} viste en økning over tid. Distribusjonsvolumet ble redusert ved fortsatt behandling, muligens relatert til dannelsen av antistoffer og/eller redusert levert volum. Den farmakokinetiske profilen hos pasienter yngre enn 5 år var lik den hos eldre og mindre alvorlig syke pasienter.

Laronidase er et protein og forventes å brytes ned metabolsk gjennom peptidhydrolyse. Dermed forventes det ikke at svekket leverfunksjon vil påvirke laronidasens farmakokinetikk på en klinisk signifikant måte. Utskillelse av laronidase via nyrene anses for å være en utskillelsesvei av mindre betydning (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdose og gjentatt dosering samt reproduksjonstoksicitet. Gentoksisk og karsinogent potensiale forventes ikke.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Monobasisk natriumfosfat, monohydrat
Dibasisk natriumfosfat, heptahydrat
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass:
3 år

Ferdigfortynnet infusjonsvæske, oppløsning:

Fra et mikrobiologisk sikkerhetsperspektiv, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes straks, bør det ikke oppbevares ferdigfortynnet lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C forutsatt at fortynningen er foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)
Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i ett hetteglass (type I glass) med en propp (silikonisert klorobutylgummi) og en forsegling (aluminium) med vippelukk (polypropylen).

Pakningsstørrelser: 1, 10 og 25 hetteglass
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert hetteglass Aldurazyme er kun beregnet til engangsbruk. Konsentratet til infusjonsvæske, oppløsning må blandes ut med Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning ved hjelp av aseptisk teknikk. Det anbefales at den fortynnete oppløsningen av Aldurazyme gis til pasienter ved hjelp av infusjonsutstyr med 0,2 µm in-line-filter.

Klargjøring av Aldurazyme-infusjon (Bruk aseptisk teknikk)

- Bestem hvor mange hetteglass som skal fortynnes, basert på den enkelte pasientens vekt. Ta hetteglassene fra kjøleskapet ca. 20 minutter i forveien for at de skal nå romtemperatur, (under 30 °C).
- Før fortynning, kontrolleres hvert hetteglass for partikler og misfarging. Den klare til noe opalescerende og fargeløse til svakt gule oppløsningen skal være fri for synlige partikler. Bruk ikke hetteglass der det er synlige partikler eller misfarging.
- Finn totalt infusjonsvolum basert på den enkelte pasientens vekt. Dette er enten 100 ml (hvis kroppsvekten er mindre enn eller lik 20 kg) eller 250 ml (hvis kroppsvekten er mer enn 20 kg) med Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning.

- Trekk ut fra infusjonsposen og kast den mengde Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske som tilsvarer det totale volum av Aldurazyme som skal fortynnes.
- Trekk ut ønsket volum fra hetteglassene med Aldurazyme. Slå sammen alle volumene til en mengde.
- Legg til de sammenslåtte volumene Aldurazyme til Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning.
- Bland infusjonsoppløsningen forsiktig.
- Før bruk, foreta visuell kontroll av infusjonsvæsken for å se om den inneholder partikler. Kun klare og fargeløse oppløsninger uten synlige partikler må brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Genzyme Europe B.V., Paasheувelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/253/001/NO

EU/1/03/253/002/NO

EU/1/03/253/003/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. juni 2003

Dato for siste fornyelse: 10. juni 2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Storbritannia

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG (1 HETTEGLASS, 10 HETTEGLASS, 25 HETTEGLASS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aldurazyme 100 E/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Laronidase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 100 E laronidase.
Hvert 5 ml hetteglass inneholder 500 E laronidase.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:
Natriumklorid,
Monobasisk natriumfosfat monohydrat,
Dibasisk natriumfosfat heptahydrat,
Polysorbat 80,
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
10 hetteglass konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
25 hetteglass konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bare til engangsbruk.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Innehaveren av Markedsføringstillatelsen:
Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/253/001/NO 1 Hetteglass
EU/1/03/253/002/NO 10 Hetteglass
EU/1/03/253/003/NO 25 Hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Aldurazyme 100 E/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Laronidase
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

Oppbevares ved 2 °C – 8 °C.

Genzyme Europe B.V. - NL

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Aldurazyme, 100 E/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning Laronidase

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aldurazyme er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Aldurazyme
3. Hvordan Aldurazyme gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aldurazyme
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Aldurazyme er og hva det brukes mot

Aldurazyme brukes i behandlingen av pasienter med MPS I sykdom, (Mukopolysakkaridose I). Den behandler de ikke-nevrologiske manifestasjonene ved sykdommen.

Mennesker som har mukopolysakkaridose I (MPS I) har enten et lavt eller fraværende nivå av et enzym kalt α -L-iduronidase som bryter ned enkelte substanser (glykosaminoglykaner) i kroppen. Som følge av dette, brytes ikke disse substansene ned og prosesseres i kroppen som normalt. I stedet akkumuleres de i vev i kroppen og gir symptomer på MPS I.

Aldurazyme er et kunstig enzym kalt laronidase. Aldurazyme kan brukes for å erstatte det naturlige enzymet som mangler ved MPS I sykdom.

2. Hva du må vite før du bruker Aldurazyme

Du skal ikke ha Aldurazyme

Dersom du er allergisk overfor laronidase eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før bruk av Aldurazyme.

Dersom du får behandling med Aldurazyme, kan du utvikle infusjonsrelaterte reaksjoner. En infusjonsrelatert reaksjon er en bivirkning som forekommer under infusjonen eller i løpet av infusjonsdagen (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger"). Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige. Dersom du får en slik reaksjon, bør du **umiddelbart ta kontakt med din lege**.

Hvis slike reaksjoner oppstår under infusjon av Aldurazyme, må infusjonen stoppes øyeblikkelig og egnet behandling vil da bli gitt av din lege. Disse reaksjonene kan være svært alvorlige hvis du allerede har en MPS I-relatert obstruksjon av øvre luftveier.

For å forebygge allergilignende reaksjoner kan du få tilleggsmedisin som f.eks. antihistamin og paracetamol.

Andre legemidler og Aldurazyme

Informér lege hvis du bruker legemidler som inneholder klorokin eller prokain, på grunn av en mulig risiko for nedsatt virkning av Aldurazyme.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Aldurazyme hos gravide kvinner. Du skal ikke ha Aldurazyme under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Det er ukjent hvorvidt Aldurazyme utskilles i brystmelk. Det anbefales at du slutter å amme under behandling med Aldurazyme.

Det foreligger ingen informasjon om virkningen av Aldurazyme på fertilitet.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner har ikke vært studert.

Aldurazyme inneholder natrium

Dette legemiddelet inneholder 1,29 mmol natrium i hvert hetteglass. Pasienter som er på en kontrollert natriumdiett bør ta hensyn til dette.

3. Hvordan Aldurazyme gis

Bruksanvisninger – fortynning og administrasjon

Konsentratet til infusjonsvæske, oppløsning, må fortynnes før tilførsel og er beregnet for intravenøs bruk (se informasjon for helsepersonell).

Aldurazymeinfusjon bør utføres i et egnet klinisk miljø med lett tilgang til gjenopplivingsutstyr til bruk i nødstilfeller.

Dosering

Anbefalt dosering av Aldurazyme er 100 E/kg kroppsvekt gitt en gang i uken som intravenøs infusjon. Den innledende infusjonshastigheten på 2 E/kg/t kan økes gradvis hvert femtende minutt hvis det tolereres, til maks. 43 E/kg/t. Den totale mengden som administreres bør tilføres på ca. 3-4 timer.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som legen har fortalt deg. Rådfør deg med legen hvis du er usikker.

Dersom du får mer av Aldurazyme enn nødvendig

Ingen tilfeller av overdose av Aldurazyme er rapportert.

Dersom du mister en infusjon av Aldurazyme

Hvis du har glemt en infusjon av Aldurazyme, ta kontakt med lege.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkningene oppstod i hovedsak mens pasientene fikk medikamentet eller kort tid etter (infusjonsrelaterte bivirkninger). Hvis du opplever slike bivirkninger, må du **umiddelbart kontakte** din lege om dette. Antallet bivirkninger gikk ned dess lengre pasientene gikk på Aldurazyme. De fleste av disse bivirkningene var av moderat eller mild grad. Imidlertid er alvorlig systemisk allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon) observert hos pasienter i løpet av eller opptil 3 timer etter Aldurazyme-infusjoner. Noen av symptomene på slike alvorlige allergiske reaksjoner var livstruende og omfattet ekstreme pustevansker, hevelser i halsen, lavt blodtrykk og lavt oksygennivå i kroppen. Noen få pasienter som hadde tidligere historie med alvorlige MPS I relaterte problemer med øvre luftveier og lunger, opplevde alvorlige reaksjoner, inkludert bronkospasmer (tette luftveier), respirasjonsstans og ansiktsødem. Frekvensen av bronkospasme og pustestans er ukjent. Frekvensen av alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon) og hevelser i ansiktet betraktes som vanlige og kan angå inntil 1 av 10 brukere.

Svært vanlige symptomer (kan angå mer enn 1 av 10 brukere) som ikke var alvorlige, omfatter hodepine, kvalme, magesmerter, utslett, leddsykdommer, leddsmerter, ryggmerter, smerter i armer eller ben, rødming, feber, kuldegysninger, økt hjertefrekvens, økt blodtrykk og reaksjon på infusjonsstedet.

Andre bivirkninger omfatter følgende:

Vanlig (kan angå inntil 1 av 10 brukere)

- økt kroppstemperatur
- prikking
- svimmelhet
- hoste
- pustebesvær
- oppkast
- diaré
- hevelser i hals
- elveblest
- kløe
- håravfall
- kaldsvette, kraftig svetting
- muskelsmerter
- blekhet
- kalde hender eller føtter
- varmefølelse, kuldefølelse
- tretthet
- influensalignende symptomer
- rastløshet

Ikke kjent (hyppighetene kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- blåaktig hudfarge (dette på grunn av lavere oksygen nivåer i blodet)
- rask pust
- rødhet på huden
- medikamentlekkasje inn i omkringliggende vev ved infusjons sted som kan føre til hevelse eller rødhet
- hevelser i armer og/eller ben

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aldurazyme

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Uåpnede hetteglass:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aldurazyme

- Virkestoffet er laronidase. 1 ml av oppløsningen i hetteglasset inneholder 100 E laronidase. Hvert 5 ml hetteglass inneholder 500 E laronidase.
- Andre innholdsstoffer er:
natriumklorid, monobasisk natriumfosfat monohydrat, dibasisk natriumfosfat heptahydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Aldurazyme ser ut og innholdet i pakningen

Aldurazyme leveres som konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Det er en oppløsning som er gjennomsiktig til noe opalescerende, og fargeløs til svakt gul.

Pakningsstørrelse: 1, 10 og 25 hetteglass pr. kartong.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Storbritannia

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
тел: +359 2 9705300

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/Κύπρος
sanofi-aventis ΑΕΒΕ (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 900 1600

España
Genzyme, S.L.U.
Tel: +34 93 485 94 00

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

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 21 422 0100

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Latvija

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

Lietuva

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hvert hetteglass Aldurazyme er kun beregnet for éngangsbruk. Konsentratet til infusjonsvæske, oppløsning må blandes ut med Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning ved hjelp av aseptisk teknikk. Det anbefales at den fortynnede oppløsningen av Aldurazyme gis til pasienter ved hjelp av infusjonsutstyr med et 0,2 µm in-line-filter.

Fra et mikrobiologisk sikkerhetsperspektiv, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes straks, bør ikke produktet oppbevares ferdig tilberedt lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C forutsatt at fortynningen er foretatt under aseptiske forhold.

Aldurazyme må ikke blandes med andre legemidler i samme infusjon.

Klargjøring av Aldurazyme-infusjon (Bruk aseptisk teknikk)

- Bestem hvor mange hetteglass som skal fortynnes, basert på den enkelte pasientens vekt. Ta hetteglassene fra kjøleskapet ca. 20 minutter i forveien for at de skal nå romtemperatur, (under 30°C).
- Før fortynning, kontrolleres hvert hetteglass for partikler og misfarging. Den klare til noe opalescerende og fargeløse til svakt gule oppløsningen skal være fri for synlige partikler. Bruk ikke hetteglass der det er synlige partikler eller misfarging.
- Finn totalt infusjonsvolum basert på den enkelte pasientens vekt. Dette er enten 100 ml (hvis kroppsvekten er mindre enn eller lik 20 kg) eller 250 ml (hvis kroppsvekten er mer enn 20 kg) med Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning.
- Trekk ut fra infusjonsposen og kast den mengde Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske som tilsvarer det totale volum av Aldurazyme som skal fortynnes.
- Trekk ut ønsket volum fra hetteglassene med Aldurazyme. Slå sammen alle volumene til en mengde.
- Legg til de sammenslåtte volumene Aldurazyme til Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning.

- Bland infusjonsoppløsningen forsiktig.
- Før bruk, foreta visuell kontroll av infusjonsvæsken for å se om den inneholder partikler. Kun klare og fargeløse oppløsninger uten synlige partikler må brukes.

Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal behandles i henhold til lokale krav.