

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Aldurazyme 100 U/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml inniheldur 100 U (um það bil 0,58 mg) af lárónídasa.

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 500 U af lárónídasa.

Virkieining (U) er skilgreind sem vatnsrof eins míkromóls af hvarfefni (4-MUI) á mínútu.

Lárónídasi er raðbrigða manna α -L-ídurónídasi sem er framleiddur með raðbrigða erfðatækni í spendýrafrumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 1,29 mmól af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus eða fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Aldurazyme er ætlað til langtíma ensímuppbótarmeðferðar hjá sjúklingum með staðfesta sjúkdómsgreiningu á slímsykrukvilla af gerð I (mucopolysaccharidosis I (MPS I); skortur á α -L-ídurónídasa) til að meðhöndla einkenni sjúkdómsins sem ekki eru taugafræðileg (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Aldurazyme á að vera undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð sjúklinga með MPS I eða aðra arfgenga efnaskiptasjúkdóma. Lyfjagjöf með Aldurazyme á að fara fram við viðeigandi klínískar aðstæður þar sem endurlífgunarbúnaður til að bregðast við neyðartilvikum er aðgengilegur.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Aldurazyme er 100 U/kg líkamspunga gefinn einu sinni í viku.

Börn

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta fyrir börn.

Aldraðir

Öryggi og verkun Aldurazyme hjá sjúklingum eldri en 65 ára hefur ekki verið staðfest og ekki er hægt að ráðleggja neina skömmun fyrir þessa sjúklinga.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun Aldurazyme hjá sjúklingum með skerta nýrna eða lifrarstarfsemi hefur ekki verið staðfest og ekki er hægt að ráðleggja skömmun fyrir þessa sjúklinga.

Lyfjagjöf

Aldurazyme skal gefið með innrennsli í bláæð.

Upphaflegan innrennslishraða sem er 2 U/kg/klst. má auka í þrepum á fimmtán mínútna fresti, eftir þoli sjúklings, að hámarki 43 U/kg/klst. Gefa á allt lyfið á u.þ.b. 3-4 klukkustundum. Sjá upplýsingar um formeðferð í kafla 4.4.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Gjöf innrennslis heima

Íhuga má að gefa sjúklingum innrennsli með Aldurazyme heima ef þeir þola innrennslið vel og hafa ekki fengið miðlungs mikil eða veruleg innrennslistengd viðbrögð í nokkra mánuði.

Ákvörðunin um að færa innrennsli á heimili sjúklings skal tekin að undangengnu mati og samkvæmt ráðleggingum læknisins sem hefur umsjón með meðferðinni.

Aðstaða, búnaður og verklag í tengslum við gjöf innrennslis heima, þ.m.t. þjálfun, þarf að vera til staðar og heilbrigðisstarfsmaður þarf að hafa greiðan aðgang að slíku. Innrennsli skal gefið heima undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns sem skal ávallt vera til reiðu, meðan á innrennslinu stendur og í tiltekin tíma eftir að innrennslinu lýkur. Læknirinn og/eða hjúkrunarfræðingurinn sem hefur umsjón með meðferðinni skal veita sjúklingi og/eða umönnunaraðila viðeigandi upplýsingar áður en innrennsli er hafið heima.

Skammtur og innrennslishraði ætti að vera stöðugur á meðan þú ert heima og engar breytingar skulu gerðar nema undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns.

Ef sjúklingur fær aukaverkanir meðan á innrennsli heima stendur skal stöðva innrennslisferlið tafarlaust og hefja viðeigandi lækni meðferð (sjá kafla 4.4). Hugsanlega þarf að gefa síðari innrennsli á sjúkrahúsi eða á viðeigandi göngudeild þar til aukaverkanirnar hverfa.

4.3 Frábendingar

Alvarlegt ofnæmi (t.d. bráðaofnæmisviðbragð) fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmi)

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðaofnæmi, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Aldurazyme (sjá kafla 4.8). Sum þessara viðbragða voru lífshættuleg og voru m.a. öndunarbílun/andnauð, soghljóð, teppa í öndunarvegi, súrefnisskortur, lágþrýstingur, hægtaktur og ofsakláði.

Viðeigandi lækningatæki, þ.m.t. hjarta- og lungnaendurlífgunartæki, eiga að vera aðgengileg þegar Aldurazyme er gefið.

Ef bráðaofnæmi eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram, á tafarlaust að stöðva innrennsli Aldurazyme. Gæta skal varúðar ef notkun adrenalíns er íhuguð hjá sjúklingum með MPS I vegna aukinnar tíðni kransæðasjúkdóms hjá þessum sjúklingum. Hjá sjúklingum með alvarlegt ofnæmi má

íhuga afnæmingarmeðferð fyrir Aldurazyme. Ef ákveðið er að hefja gjöf lyfsins að nýju skal gæta ýtrustu varkárni og hafa viðeigandi endurlífgunarbúnað aðgengilegan.

Ef væg eða miðlungs mikil ofnæmisviðbrögð koma fram má hægja á innrennslishraðanum eða stöðva innrennslið tímabundið.

Þegar sjúklingur þolir innrennslið má auka skammtinn að ráðlögðum skammti.

Innrennslistengd viðbrögð

Greint var frá innrennslistengdum viðbrögðum, skilgreind sem hvers konar aukaverkun sem kemur fram meðan á innrennsli stendur eða þar til í lok innrennslisdags, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Aldurazyme (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með bráðan undirliggjandi sjúkdóm sem fá innrennsli með Aldurazyme virðast vera í meiri hættu á að fá innrennslistengd viðbrögð. Meta á klínískt ástand sjúklingsins vandlega áður en Aldurazyme er gefið.

Fyrir fyrsta innrennsli með Aldurazyme eða þegar meðferð er hafin aftur eftir hlé, er mælt með að sjúklingar fái formeðferð (andhistamín og/eða hitalækkandi lyf) um það bil 60 mínútum áður en innrennsli er hafið, til að draga sem mest úr líkum á innrennslistengdum viðbrögðum. Ef við á klínískt skal íhuga formeðferð fyrir síðari innrennsli með Aldurazyme. Þar sem lítil reynsla er komin á að hefja meðferð að nýju eftir langvarandi hlé skal gæta fyllstu varúðar vegna fræðilegrar aukinnar hættu á ofnæmisviðbrögðum eftir meðferðarhlé.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg innrennslistengd viðbrögð hjá sjúklingum sem eru með alvarlegan undirliggjandi kvilla í efri öndunarvegum og því ætti áfram að fylgjast sérstaklega með þessum sjúklingum og aðeins að gefa þeim innrennsli með Aldurazyme við viðeigandi aðstæður þar sem endurlífgunarbúnaður til að bregðast við neyðartilfellum er aðgengilegur.

Ef ein alvarleg innrennslistengd viðbrögð koma fram skal hætta lyfjagjöf þar til einkenni hafa gengið til baka og íhuga meðferð við einkennum (t.d. með andhistamínum og hitalækkandi lyfjum/bólguþeyðandi lyfjum). Íhuga á ávinning og áhættuna af að hefja gjöf Aldurazyme að nýju eftir alvarleg innrennslistengd viðbrögð. Hægt er að hefja innrennslið á ný með minni innrennslishraða, 1/2 – 1/4 þess innrennslishraða sem var notaður þegar viðbrögðin komu fram.

Eftir endurtekin miðlungs mikil innrennslistengd viðbrögð eða ef meðferð er hafin á ný eftir ein alvarleg innrennslistengd viðbrögð skal íhuga formeðferð (andhistamín og hitalækkandi lyf/bólguþeyðandi lyf og/eða barkstera) og að minnka innrennslishraða í 1/2 – 1/4 þess innrennslishraða sem var notaður þegar viðbrögðin komu fram.

Ef væg eða miðlungs mikil innrennslistengd viðbrögð koma fram á að íhuga meðferð við einkennum (t.d. með andhistamínum og hitalækkandi lyfjum/bólguþeyðandi lyfjum) og/eða minnka innrennslishraðann um helming miðað við þann innrennslishraða sem var notaður þegar viðbrögðin komu fram.

Þegar sjúklingur þolir innrennslið má auka skammtinn að ráðlögðum skammti.

Ónæmissvörum

Samkvæmt slembiraðaðri, tvíblindri, 3.stigs klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu er búist við að næstum allir sjúklingar myndi IgG mótefni við lárónídasa, yfirleitt innan 3 mánaða frá upphafi meðferðar.

Eins og við á um öll próteinlyf sem gefin eru í bláæð geta komið fram alvarleg ofnæmisviðbrögð. Innrennslistengd viðbrögð og ofnæmisviðbrögð geta komið fram óháð myndun mótefnasvars gegn lyfinu.

Sjúklinga, sem hafa myndað mótefni eða fengið einkenni innrennslistengdra viðbragða, á að meðhöndla með varúð við gjöf Aldurazyme (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Fylgjast á náið með sjúklingum sem fá meðferð með Aldurazyme og tilkynna á öll tilfelli um innrennslistengd viðbrögð, síðbúin viðbrögð og hugsanleg ónæmisviðbrögð. Mótefnamælingu á að framkvæma reglulega og skrá, þ.m.t. IgG, IgE, hlutleysandi mótefni fyrir ensímvirkni eða endurupptöku ensíma.

Í klínískum rannsóknum voru innrennslistengd viðbrögð venjulega meðhöndluð með því að hægja á innrennslishraðanum og með því að gefa sjúklingnum formeðferð með andhistamínum og/eða hitalækkandi lyfjum (parasetamól eða íbúprófen) svo að sjúklingurinn gæti haldið meðferð áfram.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 30 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 1,5% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) og er gefið í natríumklóríð 0,9% innrennslistlausn (sjá kafla 6.6).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Miðað við umbrot lárónídasa er ólíklegt að það milliverki fyrir tilstuðlan cýtókróms P450.

Ekki ætti að nota Aldurazyme samtímis klórókíni eða prókaíni vegna hugsanlegrar truflunar á innanfrumu upptöku á lárónídasa.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar varðandi notkun Aldurazyme hjá konum á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Þess vegna má ekki nota Aldurazyme á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Hugsanlegt er að lárónídasi skiljist út í mjólk. Þar sem engin gögn liggja fyrir um útsetningu nýbura fyrir lárónídasa úr brjóstamjólk, er mælt með að stöðva brjóstagjöf meðan á meðferð með Aldurazyme stendur.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar klínískar upplýsingar um áhrif lárónídasa á frjósemi. Forklínískar upplýsingar leiddu ekki í ljós neinar marktækar aukaverkanir (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Meirihluti aukaverkana úr klínískum rannsóknum voru flokkaðar sem innrennslistengd viðbrögð sem komu fram hjá 53% sjúklinga í 3. stigs rannsókn (meðhöndlaðir í allt að 4 ár) og 35% sjúklinga í rannsókn á sjúklingum undir 5 ára (allt að 1 árs meðferð). Sum innrennslistengdu viðbrögðin voru alvarleg. Með tímanum fækkaði þessum viðbrögðum. Algengustu aukaverkanirnar voru: höfuðverkur, ógleði, kviðverkir, útbrot, liðverkir, bakverkir, verkir í útlimum, roði, sótthiti, aukaverkanir á innrennslistastað, hækkaður blóðþrýstingur, minnkuð súrefnismettun, hraðtaktur og kuldahrollur. Reynsla eftir markaðssetningu af innrennslistengdum viðbrögðum leiddi í ljós tilkynningar um bláma, súrefnisskort, hraðöndun, sótthita, uppköst, kuldahroll og roðapöt, þar sem sum þessara tilfella voru alvarleg.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir Aldurazyme, sem greint var frá í 3. stigs rannsókninni og í framhaldi hennar hjá alls 45 sjúklingum, 5 ára og eldri, í allt að 4 ára meðferð, eru flokkaðar hér á eftir samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkum: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Sökum lítils sjúklingahóps flokkast aukaverkun sem fram kemur hjá einum sjúklingi sem algeng aukaverkun.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi		Bráðafnæmisviðbrögð	Ofnæmi
Geðræn vandamál		Eirðarleysi	
Taugakerfi	Höfuðverkur	Breytt húðskyn, sundl	
Hjarta		Hraðtaktur	Hægtaktur
Æðar	Andlitsroði	Lágur blóðþrýstingur, fölvi, kuldi í útlimum	Háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Andnauð, mæði, hósti	Blámi, súrefnisskortur, hraðöndun, berkjukrampi, öndunarstopp, barkakýlisbjúgur, öndunarbílun, kokbólga, soghljóð, teppa í öndunarvegi
Meltingarfæri	Ógleði, kviðverkir	Uppköst, niðurgangur	Bólgna varir, bólgintunga
Húð og undirhúð	Útbrot	Ofnæmisbjúgur, bjúgur í andliti, ofsakláði, kláði, kaldur sviti, hárlos, mikil svitamyndun	Roði, bjúgur í andliti
Stoðkerfi og bandvefur	Liðsjúkdómur, liðverkir, bakverkir, verkir í útlimum	Verkir í stoðkerfi	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sóttthiti, aukaverkanir á innrennslisstað*	Kuldahrollur, hitatilfinning, kuldatilfinning, þreyta, flensulík veikindi, verkur á stungustað	Útferð úr æð, útvefjabjúgur
Rannsóknaniðurstöður		Hækkaður líkamshiti, minnkuð súrefnismettun	Sértækt mótefni gegn lyfi, hlutleysandi mótefni, hækkaður blóðþrýstingur

* Meðan á klínískum rannsóknum stóð og reynsla eftir markaðssetningu voru viðbrögð vegna innrennslis/á stungustað einkum: bólga, roðapöt, bjúgur, óþægindi, ofsakláði, fölvi, húðdrafna og hiti.

Einn sjúklingur með skerta öndunarfærastarfsemi fékk alvarleg ofnæmisviðbrögð þremur klukkustundum eftir að innrennslí hófst (í meðferðarviku 62) sem lýstu sér í ofsakláða og teppu í öndunarvegi sem gerði barkaraufun nauðsynlega. Þessi sjúklingur sýndi fram á IgE mótefnamyndun. Auk þess höfðu nokkrir sjúklingar með sögu um alvarlega MPS I-tengda kvilla í efri öndunarvegi og lungum fengið alvarleg viðbrögð, þar á meðal berkjukrampa, öndunarstopp og bjúg í andlit (sjá kafla 4.4).

Börn

Aukaverkanir Aldurazyme sem greint var frá í 2. stigs rannsókn á 20 sjúklingum, yngri en 5 ára, sem flestir höfðu alvarlega svipgerð sjúkdómsins og fengu meðferð í allt að 12 mánuði, eru taldar upp hér á eftir. Aukaverkanirnar voru allar vægar eða í meðallagi alvarlegar.

MedDRA flokkun eftir líffærum	MedDRA heiti (preferred term)	Tíðni
Hjarta	hraðtaktur	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	sóttthiti	Mjög algengar
	kuldahrollur	Mjög algengar
Rannsóknaniðurstöður	hækkaður blóðþrýstingur	Mjög algengar
	minnkuð súrefnismettun	Mjög algengar

Í 4. stigs rannsókn voru 33 sjúklingar með MPS I meðhöndlaðir með 1 af 4 mismunandi skömmtum: 100 U/kg vikulega í bláæð (ráðlagður skammtur), 200 U/kg vikulega í bláæð, 200 U/kg á 2 vikna fresti í bláæð eða 300 U/kg á 2 vikna fresti í bláæð. Í hópi sjúklinga sem fengu ráðlagðan skammt voru færri sem fundu fyrir aukaverkunum og innrennslistengdum viðbrögðum en í hinum hópnum. Innrennslistengdu viðbrögðin voru svipuð þeim sem komið hafa fram í öðrum klínískum rannsóknum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmissvörun

Nær allir sjúklingarnir mynduðu IgG mótefni gegn lárónídasa. Flestir sjúklingar sýndu mótefnavendingu innan 3 mánaða frá upphafi meðferðar, þó að mótefnavending hafi komið fram innan 1 mánaðar hjá sjúklingum yngri en 5 ára sem höfðu alvarlegri svipgerð sjúkdómsins (að meðaltali 26 dögum samanborið við 45 daga hjá sjúklingum sem voru 5 ára eða eldri). Við lok 3. stigs rannsóknarinnar (eða þegar þátttakendur hættu fyrir lok rannsóknarinnar) höfðu 13/45 sjúklingum engin mælanleg mótefni samkvæmt geislaónæmisfellingarprófi (radioimmunoprecipitation [RIP]), þ.á.m. voru 3 sjúklingar sem höfðu aldrei sýnt mótefnavendingu. Sjúklingar með engin eða lítið af mótefnum sýndu verulega minnkun styrks GAG í þvagi, á meðan að sjúklingar með mikið af mótefnum sýndu misjafna minnkun styrks GAG í þvagi. Þar að auki komu fram hærri lyfjamótefnatítir hjá sjúklingum í MPS I skránni sem voru með alvarlegan sjúkdóm. Hjá sjúklingum með viðvarandi mikið af mótefnum gegn lyfinu var tilhneiging til að minnkun á GAG í þvagi væri lægri.

Hlutleysandi áhrif in vitro voru mæld hjá 60 sjúklingum í 2. og 3. stigs rannsóknum. Fjórir sjúklingar (þrír í 3. stigs rannsókninni og einn í 2. stigs rannsókninni) sýndu smávægilega eða litla hömlun á ensímvirkni lárónídasa in vitro sem ekki virtist hafa áhrif á klíníska verkun og/eða minnkun styrks GAG í þvagi.

Íhuga skal að mæla GAG í þvagi, mótefni gegn lyfinu og hlutleysandi mótefni hjá sjúklingum með klíníska versnun.

Tilvist mótefna var ekki alltaf tengd tíðni innrennslistengdra viðbragða, þó að þær kæmu yfirleitt fram samhliða myndun IgG mótefna. Klínískar rannsóknir og áhorfsrannsóknir sýna að aðeins lítill hópur sjúklinga sýndi fram á myndun IgE mótefna. Myndun IgE mótefna getur tengst ofnæmi eða bráðaofnæmi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Óviðeigandi lyfjagjöf lárónídasa (ofskömmun og/eða meiri innrennslishraði en ráðlagður) getur tengst aukaverkunum. Of hröð gjöf lárónídasa getur valdið ógleði, kviðverkjum, höfuðverk, sundli og mæði.

Við slíkar aðstæður og í samræmi við klínískt ástand sjúklingsins á að stöðva innrennslið eða hægja tafarlaust á innrennslishraðanum. Ef við á læknisfræðilega, getur verið þörf á frekara inngrípi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ensím.

ATC-flokkur: A16AB05.

Slímsykrukvilli af gerð I (mucopolysaccharidosis I (MPS I))

Raskanir á geymslu slímsykra stafa af skorti á sértækum leysikornaensímum sem eru nauðsynleg fyrir sundrunarferli glycosaminoglycana (GAG). MPS I er misleit og fjölkerfa röskun sem einkennist af skorti á α -L-ídúrónídasa, vatnsrofshvata í leysikornum sem hvetur til vatnsrofs á enda α -L-ídúrónleifa dermatansúlfats og heparansúlfats. Skert eða engin virkni α -L-ídúrónídasa leiðir til uppsöfnunar GAG, dermatansúlfats og heparansúlfats í mörgum frumugerðum og vefjum.

Verkunarháttur

Forsenda ensímuppbótarmeðferðar er að endurheimta þá ensímvirkni sem nægir til vatnsrofs uppsafnaðra hvarfefna og til að koma í veg fyrir frekari uppsöfnun. Eftir innrennsli í bláæð, hverfur lárónídasi hratt úr blóðrásinni og er tekinn upp af frumum inn í leysikorn, að öllum líkindum um mannósa-6-fosfat viðtaka.

Hreinsaður lárónídasi er glýkóprótein með sameindarþunga sem er u.þ.b. 83 kDa. Lárónídasi samanstendur af 628 amínósýrum eftir klofnun N-endans. Sameindin inniheldur 6 N-tengd fásýkru-umbreytingarset (modifications sites).

Verkun og öryggi

Þrjár klínískar rannsóknir voru gerðar á Aldurazyme til að meta öryggi og verkun. Í einni klínískri rannsókn voru áhrif Aldurazyme á almenn einkenni MPS I metin, eins og skert þol, hamlandi lungnasjúkdómur, teppa í efri öndunarvegi, minnkað hreyfisvið liða, lifrarstækkun og sjónskerðing. Í annarri rannsókn var aðallega lagt mat á öryggi og lyfjahvörf Aldurazyme hjá sjúklingum yngri en 5 ára, en virkni var einnig metin að hluta. Þriðja rannsóknin var gerð til að meta lyfhrif og öryggi mismunandi skammta fyrir meðferð með Aldurazyme.

Enn sem komið er sýna klínískar upplýsingar ekki fram á neinn ávinning hvað varðar einkenni röskunarinnar frá taugakerfi.

Öryggi og verkun Aldurazyme var metið í 3. Stigs, slembaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 45 sjúklingum á aldrinum 6 til 43 ára. Þótt sjúklingar í rannsókninni spönnuðu öll stig sjúkdómsins var meirihluti þeirra með í meðallagi alvarlega svipgerð og aðeins einn sjúklingur með alvarlega svipgerð sjúkdómsins. Sjúklingar sem fengu að taka þátt í rannsókninni voru með öndunarrýmd sem var minni en 80% af reiknuðu gildi og urðu að geta staðið í 6 mínútur og gengið 5 metra. Sjúklingar fengu annaðhvort 100 U/kg Aldurazyme eða lyfleysu vikulega í alls 26 vikur. Aðalendapunktur verkunar voru hlutfallslegar breytingar á áætlaðri eðlilegri öndunarrýmd og mæld vegalengd í sex mínútna gönguprófinu (6MWT). Allir sjúklingar tóku síðan þátt í opinni framhaldsrannsókn þar sem allir fengu 100 U/kg Aldurazyme vikulega í 3,5 ár til viðbótar (182 vikur).

Eftir 26 vikna meðferð varð framför í öndunarstarfsemi og göngugeta sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Aldurazyme samanborið við lyfleysu, eins og kemur fram hér á eftir.

	3. stigs, 26 vikna meðferð samanborið við lyfleysu			
			p-gildi	Öryggisbil (95%)
Áætlað hlutfall öndunarrýmdar (prósentustig)	meðaltal	5,6	-	
	miðgildi	3,0	0,009	0,9 -8,6
6MWT (metrar)	meðaltal	38,1	-	
	miðgildi	38,5	0,066	-2,0 - 79,0

Samkvæmt opnu framhaldsrannsókninni var bæting og/eða viðhald verkunar í allt að 208 vikur í Aldurazyme/Aldurazyme hópnum og í 182 vikur í lyfleysu-/Aldurazyme hópnum, eins og kemur fram í töflunni hér á eftir.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Lyfleysa/Aldurazyme
	í 208 vikur	í 182 vikur
Meðaltalsbreyting frá grunnildum fyrir meðferð		
Áætlað hlutfall öndunarrýmdar (%) ¹	- 1,2	- 3,3
6MWT (metrar)	+ 39,2	+ 19,4
Stuðull öndunarstopps/minnkaðrar öndunargetu (Apnea/Hypoapnea Index [AHI])	- 4,0	- 4,8
Hreyfisvið axlar (gráður)	+ 13,1	+ 18,3
Stuðull fyrir færnisferðingu (CHAQ/HAQ Disability Index) ²	- 0,43	- 0,26

¹ Lækkun á áætluðu hlutfalli öndunarrýmdar er ekki klínískt marktæk fyrir þetta tímabil og heildarrúmmál lungna hélt áfram að aukast til samræmis við aukinn vöxt barnanna.

² Hjá báðum hópum náðist lágmarks klínískt mikilvægur munur (-0,24).

Af sjúklingunum 26 sem voru með óeðlilega lifrarstærð í upphafi, náðu 22 (85%) eðlilegri lifrarstærð þegar rannsókninni lauk. Hröð lækkun varð á útskilnaði GAG í þvagi (míkróg/mg kreatínín) á fyrstu 4 vikunum sem hélst út rannsóknina. Styrkur GAG í þvagi minnkaði um 77% í lyfleysu-/Aldurazyme hópnum og 66% í Aldurazyme/Aldurazyme hópnum; við lok rannsóknarinnar var styrkur GAG í þvagi orðinn eðlilegur hjá þriðjungi sjúklinganna (15 af 45).

Til að skoða misleitni sjúkdómseinkenna hjá sjúklingum var notast við samsettan endapunktur sem tók saman klínískt marktækar breytingar fyrir fimm virknibreytur (áætlað hlutfall eðlilegrar öndunarrýmdar, vegalengd 6MWT, hreyfisvið axlar, AHI-stuðull og sjónskerpu) og var heildar niðurstaðan sú að framför varð hjá 26 sjúklingum (58%), engin breyting hjá 10 sjúklingum (22%) og versnun hjá 9 sjúklingum (20%).

Framkvæmd var opin 2. stigs rannsókn, sem stóð yfir í 1 ár, þar sem aðallega var lagt mat á öryggi og lyfjahvörf Aldurazyme hjá 20 sjúklingum sem voru yngri en 5 ára við skráningu (16 sjúklingar með alvarlega svipgerð sjúkdómsins og 4 með í meðallagi alvarlega svipgerð sjúkdómsins). Sjúklingarnir áttu að fá Aldurazyme 100 U/kg vikulega með innrennsli í 52 vikur. Hjá 4 sjúklingum var skammturinn aukinn í 200 U/kg síðustu 26 vikurnar vegna aukins styrks GAG í þvagi í viku 22. Átján sjúklingar luku rannsókninni. Aldurazyme þoldist vel í báðum skammtastærðum. Meðalstyrkur GAG í þvagi hafði lækkað um 50% í viku 13 og hafði lækkað um 61% í lok rannsóknarinnar. Þegar rannsókninni var lokið hafði lifrin minnkað hjá öllum sjúklingunum og 50% (9/18) náðu eðlilegri lifrarstærð. Hlutfall sjúklinga með væga stækkun vinstri slegils hafði minnkað úr 53% (10/19) í 17% (3/18) og meðalmassi vinstri slegils, staðlað fyrir líkamsyfirborð, minnkaði um 0,9 Z-stig (Z-score) (n=17). Nokkrir sjúklingar sýndu aukningu í hæð (n=7) og þyngd (n=3) fyrir Z-stig aldurs (age Z-score). Yngri sjúklingar með alvarlega svipgerð sjúkdómsins (< 2,5 ára) og allir 4 sjúklingarnir með í

meðallagi alvarlega svipgerð sjúkdómsins sýndu eðlilega framför andlegs þroska á meðan eldri sjúklingar með alvarlega svipgerð sjúkdómsins sýndu takmarkaðar eða engar vitsmunalegar framfarir.

Framkvæmd var 4. stigs rannsókn til að meta lyfhrif mismunandi skammta af Aldurazyme á GAG í þvagi, lifrarstærð og 6MWT. Í þessari 26 vikna opnu rannsókn voru 33 sjúklingar með MPS I meðhöndlaðir með 1 af 4 mismunandi skömmtum Aldurazyme: 100 U/kg vikulega í bláæð (ráðlagður skammtur), 200 U/kg vikulega í bláæð, 200 U/kg á 2 vikna fresti í bláæð eða 300 U/kg á 2 vikna fresti í bláæð. Ekki var sýnt fram á neinn skýran ávinning af stærri skömmtum fram yfir ráðlagðan skammt. Meðferð með 200 U/kg í bláæð á 2 vikna fresti getur verið ásættanlegur valkostur fyrir sjúklinga sem eiga erfitt með að fá innrennsli vikulega. Samt sem áður eru engar sannanir um hvort klínísk virkni þessara tveggja meðferða sé jafngild til lengri tíma.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf voru mæld í vikum 1, 12 og 26 eftir innrennsli lárónídasa í bláæð á 240 mínútum með skammtinum 100 U/kg líkamsþyngd.

Gildi	Innrennsli 1	Innrennsli 12	Innrennsli 26
	Meðaltal ± SD	Meðaltal ± SD	Meðaltal ± 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/mín/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} (klst.)	3,61 ± 0,894	2,02 ± 1,26	1,94 ± 1,09

C_{max} jókst með tímanum. Dreifingarrúmmál minnkaði við áframhaldandi meðferð, sem er hugsanlega tengt myndun mótefna og/eða minnkun lifrar. Lyfjahvörf hjá sjúklingum yngri en 5 ára voru svipuð og hjá þeim sjúklingum sem voru eldri og með vægari einkenni sjúkdómsins.

Lárónídasi er prótein sem búist er við að sé brotið niður með vatnsrofi peptíða. Þess vegna er ekki gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf lárónídasa. Talið er að brotthvarf lárónídasa um nýru sé lítilvægur þáttur í úthreinsun (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir stakan skammt, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á æxlun. Hvorki er búist við eiturverkunum á erfðaeefni né krabbameinsvaldandi áhrifum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
 Natríumdihýdrógenfosfat, monohýdrat
 Dinatríumhýdrógenfosfat, heptahýdrat
 Pólýsorbit 80
 Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Óopnuð hettuglös:
3 ár.

Þynntar lausnir:

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað samstundis ætti geymslutími ekki að vera lengri en í 24 klst. við 2°C – 8°C að því gefnu að þynning hafi átt sér stað við stýrða og gildaða smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

5 ml innrennslisþykkni, lausn í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (sílíkonhúðað klóróbútýl-gúmmí) og innsigli (ál) með smelluloki (pólýprópýlen).

Pakkningastærðir: 1, 10 og 25 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hvert hettuglas af Aldurazyme er einnota. Innrennslisþykknið, lausnina skal þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn við smitgát. Mælt er með að þynnt lausn Aldurazyme sé gefin sjúklingum með innrennslisbúnaði sem er með 0,2 µm raðtengdri slöngusíu.

Aldurazyme 100 U/ml innrennslisþykkni, lausn sem blönduð er með 0,9% natríumklóríð hefur osmólalstyrkinn 415-505 mOsm/kg og sýrustigið 5,2-5,9.

Blöndun á Aldurazyme innrennslislausn (viðhafið smitgát)

- Ákvarðið fjölda hettuglása sem á að þynna, miðað við líkamsþyngd sjúklings. Takið hettuglösina sem nota skal úr kælinum u.þ.b. 20 mínútum áður svo þau nái stofuhita (undir 30°C).
- Fyrir þynningu skal skoða hvert hettuglas með tilliti til agna og mislitunar. Tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus eða fölgul lausnin á að vera án sýnilegra agna. Ekki má nota hettuglös sem í eru agnir eða ef lausnin er mislit.
- Ákvarðið heildarrúmmál innrennslis miðað við líkamsþyngd hvers sjúklings, annaðhvort 100 ml (ef líkamsþyngd er 20 kg eða minni) eða 250 ml (ef líkamsþyngd er meiri en 20 kg) af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn.
- Dragið natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn úr innrennslispokanum til jafns við heildarrúmmál Aldurazyme sem bæta á í hann og fargið.
- Dragið viðeigandi magn úr Aldurazyme hettuglösunum og sameinið innihald þeirra.
- Bætið síðan sameinuðu heildarmagni Aldurazyme út í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausnina.
- Blandið innrennslislausnina varlega.
- Fyrir notkun skal skoða lausnina með tilliti til agna og mislitunar. Einungis skal nota tæra og litlausa lausn án sýnilegra agna.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/253/001-003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. júní 2003

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. júní 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

BioMarin Pharmaceutical Inc, Galli Drive Facility, 46 Galli Drive, Novato, CA 94949, Bandaríkin.

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Meginatriði viðbótaraðgerða til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafinn skal ganga úr skugga um að í hverju aðildarríki þar sem lárónídasi er markaðssett og/eða heimilt er að gefa innrennslis heima, hafi allir heilbrigðisstarfsmenn sem gert er ráð fyrir að ávísi, dreifi og gefi lárónídasa, aðgang að/fái afhendan eftirfarandi fræðslubækling sem dreift verður í samræmi við kröfur á viðkomandi stað/heilbrigðiskerfi viðkomandi lands:

- Leiðarvísir um gjöf innrennslis heima fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Læknar sem hafa umsjón með meðferð/ávísu lyfinu og hafa fengið fræðsluefnið frá markaðsleyfishafa munu auk þess dreifa eftirfarandi fræðslubæklingi til sjúklinga/umönnunaraðila:

Leiðarvísir um gjöf innrennslis heima fyrir sjúkling/umönnunaraðila ásamt innrennslisdagbók

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn: Leiðarvísir um gjöf innrennslis heima fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Leiðarvísir fyrir heilbrigðisstarfsmenn felur í sér eftirfarandi megin öryggisupplýsingar til aðstoða heilbrigðisstarfsmenn við umönnun sjúklinga sem fá lárónídasa heima.

Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem ávísa lárónídasa:

- Viðmið um hvort hægt er að gefa innrennslis heima
- Kröfur og skipulag í tengslum við gjöf innrennslis heima, þ.m.t. búnaður, formeðferð og bráðameðferð

Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem gefa lárónídasa:

- Læknismat á sjúklingi áður en innrennslið er gefið heima
- Kröfur og skipulag í tengslum við gjöf innrennslis heima, þ.m.t. búnaður, formeðferð og bráðameðferð
- Ítarlegar upplýsingar um undirbúning og gjöf lárónídasa, þ.m.t. öll skref í tengslum við undirbúning, blöndun, þynningu og lyfjagjöf
- Upplýsingar um teikn og einkenni í tengslum við innrennslistengd viðbrögð og ráðlagðar aðgerðir til að meðhöndla lyfjaukaverkanir þegar einkenna verður vart

Fræðsluefni fyrir sjúklinga: Leiðarvísir um gjöf innrennslis heima fyrir sjúkling/umönnunaraðila ásamt innrennslisdagbók

Leiðarvísir fyrir sjúkling/umönnunaraðila felur í sér eftirfarandi megin öryggisupplýsingar:

- Upplýsingar um hættu á ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. teikn og einkenni ofnæmis og ráðlagðar aðgerðir þegar einkenna verður vart
- Innrennslisdagbók sem nota má til að skrá innrennsli og innrennslistengd viðbrögð sem kunna að koma fyrir, þ.m.t. ofnæmisviðbrögð áður en innrennsli fer fram, meðan á því stendur eða eftir að því lýkur.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR (1 HETTUGLAS, 10 HETTUGLÖS, 25 HETTUGLÖS)****1. HEITI LYFS**

Aldurazyme 100 U/ml innrennslisþykkni, lausn.
lárónídasi

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur 100 U af lárónídasa.
Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 500 U af lárónídasa.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Natríumklóríð,
Natríumdihýdrógenfosfat monohýdrat,
Dinatríumhýdrógenfosfat heptahýdrat,
Pólýsorbit 80,
Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas með innrennslisþykkni, lausn.
10 hettuglös með innrennslisþykkni, lausn.
25 hettuglös með innrennslisþykkni, lausn.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einnota.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum leifum af lausninni.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Markaðsleyfishafi:
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/253/001 1 Hettuglas
EU/1/03/253/002 10 Hettuglös
EU/1/03/253/003 25 Hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Aldurazyme 100 U/ml innrennslisþykkni, lausn
lárónídasi
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 ml

6. ANNÐ

Geymið við 2°C - 8°C.

Sanofi B.V. - NL

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Aldurazyme 100 U/ml innrennsliþykki, lausn. Lárónídasi

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Aldurazyme og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Aldurazyme
3. Hvernig nota á Aldurazyme
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aldurazyme
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Aldurazyme og við hverju það er notað

Aldurazyme er notað til að meðhöndla sjúklinga með slímsykrukvilla af gerð I (mucopolysaccharidosis I (MPS I)). Það er notað til meðferðar á einkennum sjúkdómsins sem ekki eru taugafræðileg.

Fólk með slímsykrukvilla af gerð I skortir annaðhvort mikið eða alveg ensím sem heitir α -L-ídurónídasi sem brýtur niður sérstök efni (glycosaminoglycana) í líkamanum. Þar af leiðandi eru þessi efni ekki brotin niður og notuð í líkamanum. Þau safnast fyrir í ýmsum vefjum líkamans sem veldur einkennum slímsykrukvilla af gerð I.

Aldurazyme er tilbúið ensím sem heitir lárónídasi. Það getur komið í stað náttúrulega ensímsins sem skortir hjá einstaklingum með slímsykrukvilla af gerð I.

2. Áður en byrjað er að nota Aldurazyme

Ekki má nota Aldurazyme

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir lárónídasa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Aldurazyme er notað.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef meðferð með Aldurazyme veldur:

- Ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðofnæmi (alvarlegt ofnæmisviðbragð) – sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“. Sum þessara viðbragða geta verið lífshættuleg. Meðal einkenna geta verið öndunarbílun/andnað (lungun starfa ekki rétt), soghljóð (hvæsiöndun) og aðrar truflanir vegna teppu í öndunarvegi, hröð öndun, of mikill samdráttur vöðva í öndunarvegi (berkjukrampi), súrefnisskortur í líkamsvefjum (súrefnisskortur), lágur blóðþrýstingur, hægur hjartsláttur eða kláðaútbrot (ofsakláði).
- Innrennslistengdum viðbrögðum, t.d. hvers konar aukaverkanir sem koma fram á meðan innrennsli stendur eða þar til í lok innrennslis dags (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ hér á eftir fyrir einkenni).

Ef þessi ofnæmisviðbrögð koma fyrir skal hætta samstundis innrennsli Aldurazyme og mun læk'nirinn þá hefja viðeigandi meðferð.

Þessi viðbrögð geta verið sérstaklega alvarleg ef fyrir er teppa í efri öndunarvegi af völdum slímsykrukvilla I.

Hugsanlega verða gefin viðbótarlyf til að koma í veg fyrir ofnæmistengd viðbrögð, eins og andhistamín og hitalækkandi lyf (t.d. parasetamól) og/eða barkstera.

Læk'nirinn ákveður einnig hvort þú getur haldið meðferð með Aldurazyme áfram.

Notkun annarra lyfja samhliða Aldurazyme

Látið læk'ninn vita ef notuð eru lyf sem innihalda klórókín eða prókaín, vegna mögulegrar hættu á að virkni Aldurazyme minnki.

Látið læk'ninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Ekki liggur fyrir nægileg reynsla af notkun Aldurazyme hjá konum á meðgöngu. Ekki á að gefa þér Aldurazyme á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Ekki er þekkt hvort Aldurazyme skiljast út í brjóstamjólk. Mælt er með að stöðva brjóstagjöf meðan á meðferð með Aldurazyme stendur.

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Aldurazyme á frjósemi.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læk'ninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla hafa ekki verið rannsökuð.

Aldurazyme inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 30 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 1,5% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Aldurazyme

Notkunarleiðbeiningar - þynning og lyfjagjöf

Þynna verður innrennsliþykknið, lausnina fyrir notkun fyrir lyfjagjöf og það er til notkunar í bláæð (sjá upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk).

Lyfjagjöf með Aldurazyme á að fara fram við fullnægjandi klínískar aðstæður þar sem endurlífgunarbúnaður til að bregðast við neyðartilvikum er aðgengilegur.

Gjöf innrennslis heima

Læk'nirinn getur íhugað að þú fái innrennslið með Aldurazyme heima ef það er öruggt og hentugt. Ef þú færð aukaverkun meðan á innrennsli stendur með Aldurazyme getur verið að starfsmaður sem hefur umsjón með innrennslinu stöðvi það og hefji viðeigandi læk'nismeðferð.

Skömmtun

Ráðlagður skammtur af Aldurazyme er 100 U/kg líkamsþunga, gefinn einu sinni í viku með innrennsli í bláæð. Upphaflegan innrennslishraða sem er 2 U/kg/klst. má auka í þrepum á fimmtán mínútna fresti, eftir þóli sjúklings, að hámarki 43 U/kg/klst. Gefa á allt lyfið á u.þ.b. 3-4 klst..

Notið lyfið alltaf eins og læk'nirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læk'ninum.

Ef þú missir af Aldurazyme innrennslismeðferð

Tilkynntu læk'ninum ef þú hefur misst úr innrennslismeðferð með Aldurazyme.

Ef gefinn er stærri skammtur af Aldurazyme en mælt er fyrir um

Ef gefinn er of stór skammtur af Aldurazyme eða ef innrennslishraðinn er of mikill, geta komið fram aukaverkanir. Of mikill innrennslishraði af Aldurazyme getur valdið ógleði, kviðverkjum, höfuðverk, sundli og öndunarerfiðleikum (mæði). Við slíkar aðstæður á að stöðva innrennslið eða hægja tafarlaust á innrennslishraðanum. Læknirinn mun ákveða hvort þörf er á frekara inngripi.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sást aðallega á meðan verið var að gefa sjúklingum lyfið eða stuttu eftir gjöf (innrennslitengd viðbrögð). Ef vart verður við slíkar aukaverkanir **þarf tafarlaust að hafa samband við lækinn**. Þessum aukaverkunum fækkaði því lengur sem sjúklingar notuðu Aldurazyme. Flestar þessara aukaverkana voru vægar eða í meðallagi alvarlegar. Þó hefur verið greint frá alvarlegum altækum ofnæmisviðbrögðum (bráðafnæmisviðbrögð) hjá sjúklingum meðan á innrennsli með Aldurazyme stóð eða í allt að 3 klst. eftir að því lauk. Sum einkenni þessara alvarlegu ofnæmisviðbragða voru lífshættuleg og voru m.a. miklir öndunarerfiðleikar, bólga í hálsi, lágur blóðþrýstingur og lágt súrefnismagn í líkamanum. Nokkrir sjúklingar með fyrri sögu um alvarlega slímsykrukvilla af gerð I tengda efri öndunarvegi og lungum, fengu alvarleg viðbrögð, þar á meðal berkjukrampa (þrengingu í öndunarvegi), öndunarstopp og bjúg í andliti. Tíðni berkjukrampa og öndunarstopps er ekki þekkt. Tíðni alvarlegra ofnæmisviðbragða (bráðafnæmisviðbrögð) og bólgu í andliti er flokkuð sem algeng og getur komið fram hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) sem ekki voru taldar alvarlegar eru m.a.

- höfuðverkur
- ógleði
- kviðverkir
- útbrot
- liðsjúkdómur
- liðverkir
- bakverkur
- verkur í handleggjum og fótleggjum
- andlitsroði
- hiti, kuldahrollur
- hraðari hjartsláttur
- hækkaður blóðþrýstingur
- viðbrögð á innrennslisstað eins og bólga, roði, vökvasöfnun, óþægindi, kláðaútbrot, fólur húðlitur, mislitun húðar eða hitatilfinning.

Aðrar aukaverkanir eru m.a. eftirfarandi:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hækkaður líkamshiti
- náladofi
- svimi
- hósti
- öndunarerfiðleikar
- uppköst
- niðurgangur
- hratt bólgusvar undir húð á svæðum eins og í andliti, hálsi, hand- og fótleggjum sem getur verið lífshættulegt ef bólga í hálsi lokar öndunarvegnum

- ofsakláði
- kláði
- hárlos
- kaldur sviti, mikill sviti
- vöðvaverkir
- fölvi
- kaldar hendur eða fætur
- hitatilfinning, kuldatilfinning
- þreyta
- flensulík einkenni
- verkur á stungustað
- eirðarleysi

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi)
- óeðlilega hægur hjartsláttur
- aukinn eða óeðlilega hár blóðþrýstingur
- barkakýlisbólga
- bláleit húð (vegna of lítills súrefnis í blóðinu)
- hröð öndun
- roði í húð
- leki lyfsins í nærliggjandi vefi nálægt stungustað, sem getur valdið skemmdum
- lungun starfa ekki rétt (öndunarbílun)
- bólga í hálsi
- hvæsiöndun
- þrenging í öndunarvegi sem veldur öndunarerfiðleikum
- bólga í vörum
- bólga í tungu
- bólga, sérstaklega á ökkum og fótum vegna vökvasöfnunar
- sértækt mótefni gegn lyfinu, prótein í blóði sem myndast gegn lyfinu
- mótefni sem gerir lyfið óvirkt

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Aldurazyme

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Óopnuð hettuglös:

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Aldurazyme inniheldur

- Virka innihaldsefnið er lárónídasi. Einn ml af lausninni í hettuglasinu inniheldur 100 U af lárónídasa. Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 500 U af lárónídasa.
- Önnur innihaldsefni eru natriumklóríð, natriumdihýdrógenfosfat monohýdrat, dinatriumhýdrógenfosfat heptahýdrat, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Aldurazyme og pakkningastærðir

Aldurazyme er innrennslisþykkni, lausn. Lyfið er tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus eða fölgul lausn.

Pakkningastærðir: 1, 10 og 25 hettuglös í hverri öskju. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Hvert hettuglas af Aldurazyme er einnota. Innrennslisþykkið, lausnina skal þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn við smitgát. Mælt er með að þynnt lausn Aldurazyme sé gefin sjúklingum með innrennslisbúnaði sem er með 0,2 µm raðtengdri slöngusíu.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað samstundis ætti geymslutími ekki að vera lengri en í 24 klst. við 2°C – 8°C að því gefnu að þynning hafi átt sér stað við stýrða og gildaða smitgát.

Ekki skal blanda Aldurazyme við önnur lyf í sama innrennsli.

Blöndun á Aldurazyme innrennslislausn (viðhafið smitgát)

- Ákvarðið fjölda hettuglasa sem á að þynna, miðað við líkamsþyngd sjúklings. Takið hettuglösín sem nota skal úr kælinum u.þ.b. 20 mínútum áður svo þau nái stofuhita (undir 30°C).
- Fyrir þynningu skal skoða hvert hettuglas með tilliti til agna og mislitunar. Tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus eða fölgul lausnin á að vera án sýnilegra agna. Ekki má nota hettuglös sem í eru agnir eða ef lausnin er mislit.
- Ákvarðið heildarrúmmál innrennslis miðað við líkamsþyngd hvers sjúklings, annaðhvort 100 ml (ef líkamsþyngd er 20 kg eða minni) eða 250 ml (ef líkamsþyngd er meiri en 20 kg) af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn.
- Dragið natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn úr innrennslispokanum til jafns við heildarrúmmál Aldurazyme sem bæta á í hann og fargið.
- Dragið viðeigandi magn úr Aldurazyme hettuglösunum og sameinið innihald þeirra.
- Bætið síðan sameinuðu heildarmagni Aldurazyme út í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausnina.
- Blandið innrennslislausnina varlega.
- Fyrir notkun skal skoða lausnina með tilliti til agna og mislitunar. Einungis skal nota tæra og litlausa lausn án sýnilegra agna.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.