

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aldurazyme, 100 U/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 100 U (cirka 0,58 mg) laronidas.

Varje injektionsflaska om 5 ml innehåller 500 U laronidas.

Aktivitetseenheten (U) definieras som hydrolysen av en mikromol av substrat (4-MUI) per minut.

Laronidas är en rekombinant form av humant α -L-iduronidas och framställs genom rekombinant DNA-teknologi med användning av mammalieceallkultur, ovarieceller från kinesisk hamster (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje injektionsflaska om 5 ml innehåller 1,29 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

En genomskinlig till lätt opalescent, och färglös till blekt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aldurazyme är indicerat för långvarig enzymsättningsterapi till patienter med en bekräftad diagnos på mukopolysackaridos I (MPS I; α -L-iduronidasbrist) för att behandla sjukdomens icke-neurologiska manifestationer (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Aldurazyme bör övervakas av en läkare med erfarenhet av att behandla patienter med MPS I eller andra nedärvda metaboliska sjukdomar. Administrering av Aldurazyme bör ske i en lämplig klinisk omgivning där återupplivningsutrustning för att hantera akuta krissituationer finns lätt tillgänglig.

Dosering

Rekommenderad dosering av Aldurazyme är 100 U/kg kroppsvikt administrerat en gång i veckan som en intravenös infusion.

Pediatrik population

Dosjustering är inte nödvändigt för den pediatrika populationen.

Äldre

Säkerhet och effekt för Aldurazyme till patienter äldre än 65 år har inte fastställts och ingen dosregim kan rekommenderas för dessa patienter.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerheten och effektiviteten hos Aldurazyme för patienter med njur- eller leverinsufficiens har inte utvärderats och ingen dosregim kan rekommenderas för dessa patienter.

Administreringssätt

Aldurazyme ska administreras som intravenös infusion.

Den initiala infusionshastigheten på 2 U/kg/timme kan ökas stegvis var femtonde minut, om patienten tolererar det, till maximalt 43 U/kg/timme. Den totala administreringsvolymen bör tillföras under cirka 3–4 timmar. För information om premedicinering, se avsnitt 4.4.

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Infusion i hemmet

Infusion med Aldurazyme i hemmet kan övervägas för patienter som tolererar sina infusioner väl och inte har haft måttliga eller svåra infusionsassocierade reaktioner under de senaste månaderna. Beslutet om att en patient ska övergå till infusion i hemmet ska fattas efter den behandlande läkarens bedömning och rekommendation.

Infrastrukturen, resurserna och procedurerna, inklusive utbildningen, för infusion i hemmet ska vara etablerade och tillgängliga för hälso- och sjukvårdspersonal. Infusionen i hemmet ska övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal som alltid ska vara tillgänglig under infusionen i hemmet och under en viss tid efter infusionen. Den behandlande läkaren och/eller sjuksköterskan ska ge lämplig information till patienten och/eller vårdaren innan infusionen i hemmet påbörjas.

Dosen och infusionshastigheten ska förbli konstant under infusionen i hemmet, och ska inte ändras utan övervakning av hälso- och sjukvårdspersonal.

Om patienten får biverkningar under infusionen i hemmet, ska infusionen avbrytas omedelbart och lämplig medicinsk behandling påbörjas (se avsnitt 4.4). Efterföljande infusioner kan behöva ges på sjukhuset eller på ett lämpligt ställe inom öppenvård tills inga sådana biverkningar förekommer.

4.3 Kontraindikationer

Svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaxi)

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats hos patienter som behandlats med Aldurazyme (se avsnitt 4.8). Vissa av dessa reaktioner var livshotande och inkluderade andningssvikt/andnöd, stridor, luftvägsobstruktion, hypoxi, hypotoni, bradykardi och urtikaria.

Lämpliga medicinska stödåtgärder, inklusive utrustning för hjärt-lungräddning, ska finnas lättillgängliga när Aldurazyme administreras.

Om anafylaxi eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner uppstår, ska infusionen med Aldurazyme omedelbart avbrytas. Försiktighet ska iaktas om användning av adrenalin övervägs hos patienter med MPS I på grund av den ökade förekomsten av kranskärslssjukdom hos dessa patienter. Hos patienter med allvarlig överkänslighet kan desensibilisering mot Aldurazyme övervägas. Om

beslut fattas om att återinsätta läkemedlet ska yttersta försiktighet iakttas, tillsammans med att lämpliga återupplivningsåtgärder finns tillgängliga.

Om lindriga eller måttliga överkänslighetsreaktioner inträffar, kan infusionshastigheten sänkas eller tillfälligt stoppas.

När en patient tolererar infusionen kan dosen ökas för att nå den godkända dosen.

Infusionsassocierade reaktioner (IAR)

IAR, som definieras som alla relaterade biverkningar som uppträder under infusionen eller fram till infusionsdagens slut, har rapporterats hos patienter som behandlats med Aldurazyme (se avsnitt 4.8).

Patienter med akut bakomliggande sjukdom vid tidpunkten för Aldurazyme-infusion tycks löpa större risk att få IAR. Noggrann hänsyn bör tas till patientens kliniska status före administrering av Aldurazyme.

Vid initial administrering av Aldurazyme eller vid återadministrering efter avbrott i behandlingen rekommenderas att patienterna får läkemedel före behandlingen (antihistaminer och/eller antipyretika), cirka 60 minuter före infusionsstarten, för att minimera risken för att IAR uppstår. Om det är kliniskt indicerat bör administrering av läkemedel före behandlingen med påföljande infusioner av Aldurazyme beaktas. Eftersom det finns ringa erfarenhet av återupptagande av behandling efter ett längre avbrott måste man vara försiktig på grund av den teoretiskt ökade risken för överkänslighetsreaktioner efter avbruten behandling.

Allvarliga infusionsassocierade reaktioner har rapporterats hos patienter med befintliga allvarliga underliggande besvär från övre luftvägarna. Därför skall specifikt dessa patienter fortsättningsvis övervakas noga och endast ges infusioner med Aldurazyme i en lämplig klinisk miljö där återupplivningsutrustning för hantering av medicinska akutfall finns omedelbart tillgänglig.

I fall av en enstaka, allvarlig IAR skall infusionen stoppas tills symtomen behandlats och symptomatisk behandling (t.ex. med antihistaminer och antipyretika/antiinflammatoriska läkemedel) övervägas. Fördelarna och riskerna med återadministrering av Aldurazyme efter allvarliga IAR ska övervägas. Infusionen kan omstartas med en minskning av infusionshastigheten till 1/2 – 1/4 av den infusionshastighet vid vilken reaktionen inträffade.

I fall av återkommande måttliga IAR eller ny infusion efter en enstaka svår IAR bör förbehandling övervägas (antihistaminer och antipyretika/antiinflammatoriska läkemedel och/eller kortikosteroider) samt en minskning av infusionshastigheten till 1/2 – 1/4 av den infusionshastighet vid vilken reaktionen inträffade.

I fall av milda eller måttliga IAR ska symptomatisk behandling (t.ex. med antihistaminer och antipyretika/antiinflammatoriska läkemedel) övervägas och/eller en minskning av infusionshastigheten till hälften av den infusionshastighet vid vilken reaktionen inträffade.

När en patient tolererar infusionen kan dosen ökas för att nå den godkända dosen.

Immunogenicitet

Baserat på den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska fas 3-studien förväntas nästan alla patienter utveckla IgG-antikroppar mot laronidas, oftast inom 3 månader efter påbörjad behandling.

I likhet med alla intravenösa proteinläkemedel kan allvarliga överkänslighetsreaktioner av allertyp uppkomma. IAR och överkänslighetsreaktioner kan förekomma oberoende av utvecklingen av antikroppar mot läkemedlet (ADA).

Patienter som utvecklat antikroppar eller symtom på IAR bör behandlas med försiktighet vid administrering av Aldurazyme (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Patienter behandlade med Aldurazyme måste noga övervakas och alla fall av infusionsassocierade reaktioner, fördröjda reaktioner och möjliga immunologiska reaktioner ska rapporteras.

Antikroppsstatus, inklusive IgG, IgE och antikroppar som neutraliserar enzymaktivitet eller enzymåterupptag, måste regelbundet övervakas och rapporteras.

I kliniska studier var IAR oftast hanterbara genom att sänka infusionshastigheten och genom att (för)behandla patienten med antihistaminer och/eller antipyretika (paracetamol eller ibuprofen), vilket gjorde det möjligt för patienten att fortsätta behandlingen.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 30 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 1,5 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen och administreras i natriumklorid 0,9 % infusionsvätska (se avsnitt 6.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Baserat på dess metabolism, är laronidas en osannolik kandidat för cytokrom P450-medierade interaktioner.

Aldurazyme bör inte administreras samtidigt som klorokin eller prokain på grund av en potentiell risk för störning av det intracellulära upptaget av laronidas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräckliga data om användningen av Aldurazyme till gravida kvinnor. Djurstudier indicerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, nedkomst och postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människor är okänd. Aldurazyme skall därför inte användas under graviditet såvida det inte är helt nödvändigt.

Amning

Laronidas kan eventuellt utsöndras i modersmjölk. Eftersom data saknas om nyfödda som exponerats för laronidas via bröstmjölk, rekommenderas att man slutar amma under behandlingen med Aldurazyme.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av laronidas på fertiliteten. Uppgifter från prekliniska studier har inte visat några signifikanta biverkningar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De flesta behandlingsrelaterade biverkningar i de kliniska prövningarna klassificerades som infusionsassocierade reaktioner (IAR), vilka drabbade 53 % av patienterna i fas 3-studien (behandlades i upp till 4 år) och 35 % av patienterna i studien på barn under 5 års ålder (upp till 1 års behandling). En del infusionsassocierade reaktioner var svåra. Med tiden minskade antalet reaktioner. De vanligaste biverkningarna var: huvudvärk, illamående, buksmärta, utslag, artralgi, ryggsmärta, extremitetssmärta, rodnad, feber, reaktioner på infusionsstället, förhöjt blodtryck, minskad syrgasmättnad, takykardi och frossbrytningar. Uppföljningen efter godkännandet av infusionsassocierade reaktioner visade rapportering av cyanos, hypoxi, takypné, pyrexia, kräkning, frossa och erytem, varav en del av dessa reaktioner var svåra.

Tabell med biverkningar

Biverkningar av Aldurazyme som rapporterats under fas 3-studien och dess förlängning hos totalt 45 patienter som var 5 år och äldre och som behandlats i upp till 4 år är listade i tabellen nedan med hjälp av följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). På grund av den lilla patientpopulationen klassificeras en biverkning hos en enda patient som vanlig.

MedDRA organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Anafylaktisk reaktion	Överkänslighet
Psykiska störningar		Rastlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Parestesi, yrsel	
Hjärtat		Takykardi	Bradykardi
Blodkärl	Rodnad	Hypotoni, blekhet, perifer kyla	Hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Andnöd, dyspné, hosta	Cyanos, hypoxi, takypné, bronkospasm, andningsstillestånd, laryngealt ödem, andningssvikt, svullnad av svalg, stridor, luftvägsobstruktion
Magtarmkanalen	Illamående, buksmärta	Kräkningar, diarré	Svullnad av läppar, svullen tunga
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Angioödem, svullet ansikte, urtikaria, klåda, kallsvett, alopeci, hyperhidros	Erytem, ansiktsödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artropati, artralgi, ryggsmärta, extremitetssmärta	Muskuloskeletal smärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia, reaktion på infusionsstället*	Frossbrytningar, värmekänsla, köldkänsla, trötthet, influensaliknande sjukdom, smärta vid injektionsstället	Extravasering, perifera ödem
Undersökningar		Förhöjd kroppstemperatur, minskad syrgasmättnad	Läkemedelsspecifika antikroppar, neutraliserande antikroppar, förhöjt blodtryck

*Under kliniska studier och efter marknadsföring inkluderade reaktioner på infusions-/injektionsstället särskilt: svullnad, erytem, ödem, obehag, urtikaria, blekhet, makula och värmekänsla.

En patient med redan existerande luftvägsskada utvecklade en svår reaktion tre timmar efter påbörjad infusion (i vecka 62 av behandlingen) bestående av urtikaria och luftvägsobstruktion som krävde trakeostomi. Denna patient testades positivt för IgE.

Dessutom fick några patienter som hade en tidigare sjukdomshistoria med allvarlig MPS I-relaterad involvering av övre luftvägarna och lungorna allvarliga reaktioner, däribland bronkialsjuka, andningsstillestånd och svullnad i ansiktet (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Biverkningar av Aldurazyme som rapporterats under en fas 2-studie hos totalt 20 patienter, som var under 5 år och i huvudsak tillhörde den svåra fenotypen och som behandlats i upp till 12 månader är listade i tabellen nedan. Alla biverkningar var av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

MedDRA organsystem	MedDRA föredragen term	Frekvens
Hjärtat	takykardi	mycket vanligt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	pyrexia	mycket vanligt
	frossbrytningar	mycket vanligt
Undersökningar	förhöjt blodtryck	mycket vanligt
	minskad syrgasmättnad	mycket vanligt

I en fas 4-studie fick 33 MPS I-patienter 1 av 4 dosregimer: 100 U/kg iv varje vecka (rekommenderad dos), 200 U/kg iv varje vecka, 200 U/kg iv varannan vecka eller 300 U/kg iv varannan vecka. Gruppen som fick den rekommenderade dosen hade minst antal patienter som drabbades av biverkningar och IAR. Typen av IAR var nästan samma som de som observerades i andra kliniska studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunogenitet

Nästan alla patienter utvecklade IgG-antikroppar mot laronidas. Hos de flesta patienter uppstod serokonversion inom 3 månader efter att behandlingen påbörjats. Serokonversionen hos patienterna under 5 års ålder med en svårare fenotyp inträffade dock oftast inom 1 månad (i genomsnitt 26 dagar mot 45 dagar hos patienterna som var 5 år och äldre). I slutet av fas 3-studien (eller vid tidpunkten för studieavbrytandet) hade 13/45 patienter inga detekterbara antikroppar med radioimmunoprecipitations (RIP)-analysen, däribland 3 patienter som aldrig hade serokonverterat. Patienter med avsaknad av eller låga antikroppsnivåer visade en kraftig minskning av GAG-nivån i urin, medan patienter med höga antikroppstitrar visade varierande reduktion av GAG i urin. Dessutom observerades också höga antikroppstitrar mot läkemedlet hos patienter i MPS I-registret med svår sjukdom. Hos patienter med kontinuerligt höga antikroppstitrar mot läkemedlet var minskningen av GAG-nivån i urin vanligtvis mindre.

I fas 2- och 3-studier testades 60 patienter för in vitro-neutraliserande effekter. Fyra patienter (tre i fas 3-studien och en i fas 2-studien) uppvisade marginella till låga nivåer in vitro-hämmande effekt på den enzymatiska aktiviteten hos laronidas, vilket inte tycktes påverka den kliniska effekten och/eller GAG-minskningen i urinen.

Hos patienter med klinisk försämring ska mätning av GAG-nivån i urin, antikroppar mot läkemedlet och neutraliserande antikroppar övervägas.

Förekomsten av antikroppar var inte konsekvent relaterad till incidensen av infusionsassocierade reaktioner, även om debuten av IAR oftast sammanföll med bildningen av IgG-antikroppar. Kliniska studier och observationsstudier visar att endast ett litet antal patienter testades positiva för IgE-antikroppar. Utvecklingen av IgE-antikroppar kan vara relaterad till överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Olämplig administrering av laronidas (översdos och/eller högre infusionshastighet än rekommenderat) kan vara associerat med biverkningar. En alltför snabb administrering av laronidas kan orsaka illamående, buksmärta, huvudvärk, yrsel och dyspné.

I sådana situationer och beroende på patientens kliniska status ska infusionen avslutas eller infusionshastigheten sänkas omedelbart. Om medicinskt lämpligt, kan ytterligare åtgärder vara indicerade.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Enzymer.

ATC-kod: A16AB05.

MPS I-sjukdom

Mukopolysackaridlagringsstörningar orsakas av bristen på specifika lysosomala enzymer som erfordras för katabolismen av glukosaminoglukaner (GAG). MPS I är en heterogen och multisystemisk sjukdom som kännetecknas av bristen på α -L-iduronidas, ett lysosomalt hydrolas som katalyserar hydrolysen av terminala α -L-iduroniska rester av dermatansulfat och heparansulfat. Reducerad eller frånvarande α -L-iduronidasaktivitet resulterar i ansamling av GAG, dermatansulfat och heparansulfat i många celltyper och vävnader.

Verkningsmekanism

Grunden för enzymsättningsterapi är att återställa en nivå av enzymaktivitet som är tillräcklig för att hydrolysera det ackumulerade substratet och förebygga ytterligare ackumulering. Efter intravenös infusion avlägsnas laronidas snabbt från cirkulationen och tas upp av celler in i lysosomer, sannolikt via mannos-6 fosfatreceptorer.

Renat laronidas är ett glukoprotein med en molekylvikt på cirka 83 kDa. Laronidas består av 628 aminosyror efter klyvning av N-terminus. Molekylen innehåller 6 N-kopplade ställen för oligosackaridmodifiering.

Klinisk effekt och säkerhet

Tre kliniska studier utfördes med Aldurazyme för att bedöma dess effekt och säkerhet. En klinisk studie fokuserade främst på att bedöma Aldurazymes effekt på de systemiska manifestationerna av MPS I såsom dålig uthållighet, restriktiv lungsjukdom, övre luftvägsobstruktion, minskad rörlighet i leder, hepatomegali och försämrad syn. En studie bedömde framför allt Aldurazymes säkerhet och farmakokinetik hos patienter som var yngre än 5 år, men även vissa effektmätningar ingick. Den tredje studien genomfördes för att utvärdera farmakodynamiken och säkerheten hos olika dosregimer med Aldurazyme.

Fram till idag saknas kliniska data som visar någon nytta beträffande sjukdomens neurologiska manifestationer.

Säkerheten och effektiviteten för Aldurazyme bedömdes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie med 45 patienter, som varierade i ålder mellan 6 och 43 år. Även om patienter som representerade hela skalan av sjukdomsspektrat hade rekryterats var majoriteten av patienterna av mellanfenotyp och endast en patient uppvisade den svåra fenotypen. Patienterna rekryterades med en forcerad vitalkapacitet (FVC) som var mindre än 80% av predikterat värde och måste kunna stå i 6 minuter och gå 5 meter.

Patienterna fick antingen 100 U/kg av Aldurazyme eller placebo varje vecka i totalt 26 veckor. De primära effektivitetsutfallen var förändringar i procent av FVC och absolut gångsträcka i gångtestet på sex minuter (6MWT). Alla patienter ingick sedan i en öppen förlängningsstudie där alla fick 100 U/kg Aldurazyme varje vecka i ytterligare 3,5 år (182 veckor).

Efter 26 veckors terapi visade de Aldurazyme-behandlade patienterna förbättrad lungfunktion och gångförmåga jämfört med placebo, vilket anges nedan.

	Fas 3, 26 veckors behandling jämfört med placebo			
			p-värde	Konfidens-intervall (95%)
Procent predikterad FVC (procent-enhet)	medeltal	5,6	-	
	median	3,0	0,009	0,9 - 8,6
6MWT (meter)	medeltal	38,1	-	
	median	38,5	0,066	-2,0 – 79,0

Den öppna förlängningsstudien visade att dessa effekter förbättrades och/eller bevarades upp till 208 veckor i Aldurazyme/Aldurazyme-gruppen och 182 veckor i placebo/Aldurazyme-gruppen vilket anges i tabellen nedan.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	Vid 208 veckor	Vid 182 veckor
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet före behandling		
Procent predikterad FVC (%) ¹	- 1,2	- 3,3
6 MWT (meter)	+ 39,2	+ 19,4
Apné-/hypopné-index (AHI)	- 4,0	- 4,8
Axelns rörelseomfång (SROM, Shoulder flexion Range Of Motion) (grader)	+ 13,1	+ 18,3
CHAQ/HAQ funktionsnedsättningsindex ²	- 0,43	- 0,26

¹ Minskningen av procent predikterad FVC är inte kliniskt signifikant inom denna tidsram och absoluta lungvolymerna fortsatte att öka proportionellt med förändringarna i längd hos de växande pediatrika patienterna.

² Båda grupperna överskred den lägsta kliniskt viktiga skillnaden (-0,24)

Av de 26 patienterna med onormala levervolymerna före behandling, hade 22 (85 %) normal leverstorlek i slutet av studien. Det skedde en snabb minskning av utsöndringen av GAG i urin (µg/mg kreatinin) inom de första 4 veckorna, vilken kvarstod under återstoden av studien. GAG-nivåerna i urin minskade med 77 % och 66 % i placebo/Aldurazyme- respektive Aldurazyme/Aldurazyme-grupperna. I slutet av studien hade en tredjedel av patienterna (15 av 45) nått normala GAG-nivåer i urin.

På grund av heterogeniteten i sjukdomsmanifestation hos patienterna användes ett sammansatt effektmått som sammanfattade kliniskt signifikanta förändringar av fem effektvariabler (procent predikterad normal FVC, 6MWT-avstånd, axelns rörelseomfång, AHI och synskärpa). Den totala responsen var en förbättring hos 26 patienter (58 %), ingen förändring hos 10 patienter (22 %) och en försämring hos 9 patienter (20 %).

En öppen, ettårig fas 2-studie utfördes som främst utvärderade Aldurazymes säkerhet och farmakokinetik hos 20 patienter yngre än 5 år vid tiden för inklusion (16 patienter med den svåra fenotypen och 4 med den intermediära fenotypen). Patienterna skulle enligt programmet få infusioner av Aldurazyme 100 U/kg per vecka under totalt 52 veckor. Hos fyra patienter ökades dosen till 200 U/kg under de sista 26 veckorna på grund av förhöjda GAG-nivåer i urin vecka 22. Arton patienter fullföljde studien. Aldurazyme tolererades väl i båda doserna. Den genomsnittliga GAG-nivån i urin minskade med 50 % vecka 13 och minskade med 61 % i slutet av studien. När studien avslutades visade alla patienter reducerad leverstorlek och 50 % (9/18) hade normal leverstorlek. Andelen patienter med hypertrofi av vänster kammare minskade från 53 % (10/19) till 17

% (3/18) och den genomsnittliga massan av vänster kammare vilken normaliserats för kroppsytan minskade med 0,9 Z-poäng (n=17). Flera patienter visade ökad längd (n=7) och vikt (n=3) för ålderns Z-score. De yngre patienterna med svår fenotyp (<2,5 år) och alla 4 patienterna med intermediär fenotyp visade normal hastighet för mental utveckling, medan äldre patienter med svår fenotyp visade begränsade eller inga förbättringar av kognition.

En fas 4-studie genomfördes för att utvärdera de farmakodynamiska effekterna på GAG-nivåer i urin, levervolym och 6MWT med olika dosregimer med Aldurazyme. I denna 26-veckors öppna studie fick 33 MPS I-patienter 1 av 4 dosregimer med Aldurazyme: 100 U/kg iv varje vecka (rekommenderad dos), 200 U/kg iv varje vecka, 200 U/kg iv varannan vecka eller 300 U/kg iv varannan vecka. Ingen klar fördel visades med de högre doserna jämfört med den rekommenderade dosen. Regimen 200 U/kg iv varannan vecka kan vara ett acceptabelt alternativ för patienter som har svårt att få infusioner varje vecka. Det finns dock inga bevis för att den långsiktiga kliniska effekten av dessa två dosregimer är likvärdig.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av laronidas med en infusionstid på 240 minuter och med en dos av 100 U/kg kroppsvikt mättes farmakokinetiska egenskaper i vecka 1, 12 och 26.

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

C_{max} visade en ökning över tid. Distributionsvolymen minskade efterhand som behandlingen fortsatte, eventuellt relaterad till antikropps bildning och/eller minskad levervolym. Den farmakokinetiska profilen hos patienter som var yngre än 5 år liknade den hos äldre och mindre svårt drabbade patienter.

Laronidas är ett protein och förväntas brytas ner metaboliskt genom peptidhydrolys. Följaktligen förväntas inte försämrad leverfunktion påverka farmakokinetiken för laronidas på något kliniskt signifikant sätt. Renal eliminering av laronidas anses vara en underordnad väg för clearance (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Gentoxicitet och karcinogenicitet förväntas inte.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
 Monobasisk natriumfosfat, monohydrat
 Dibasisk natriumfosfat, heptahydrat
 Polysorbat 80
 Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor:
3 år

Utspädda lösningar:

Ur mikrobiologisk säkerhetssynpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart, får brukslösningen inte förvaras längre än 24 timmar i 2°C–8°C förutsatt att spädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C)

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml koncentrat för lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (silikoniserat klorobutylgummi) och en försegling (aluminium) med ett snäpplock (polypropen).

Förpackningsstorlekar: 1, 10 och 25 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska med Aldurazyme är avsedd endast för engångsbruk. Koncentratet till infusionsvätska, lösning måste spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionslösning med användning av aseptisk teknik. Det rekommenderas att den utspädda Aldurazyme-lösningen administreras till patienter med hjälp av ett infusionsset utrustat med in-line-filter på 0,2 µm.

Aldurazyme 100 U/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning rekonstituerad i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid har en osmolalitet på 415–505 mOsm/kg och ett pH på 5,2–5,9.

Beredning av Aldurazyme-infusion (använd aseptisk teknik)

- Bestäm antalet injektionsflaskor som ska spädas baserat på den enskilda patientens vikt. Ta ut de erforderliga injektionsflaskorna ur kylen cirka 20 minuter i förväg så att de får rumstemperatur (under 30 °C).
- Före spädning, okulärbesiktiga varje injektionsflaska beträffande partiklar och missfärgning. Den genomskinliga till lätt opalescenta och färglösa till blekt gula lösningen skall vara fri från synliga partiklar. Använd inte injektionsflaskor med partiklar eller missfärgning.
- Bestäm den totala infusionsvolymen baserat på den enskilda patientens vikt, antingen 100 ml (om kroppsvikten är mindre än eller lika med 20 kg) eller 250 ml (om kroppsvikten är mer än 20 kg) natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.
- Dra upp och kassera samma volym av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning från infusionspåsen som den totala volym av Aldurazyme som ska tillsättas.
- Dra upp erforderad volym från injektionsflaskorna med Aldurazyme och kombinera de uppdragna volymerna.
- Tillsätt de kombinerade volymerna av Aldurazyme till natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.
- Blanda infusionsvätskan försiktigt.
- Före användning, okulärbesiktiga lösningen beträffande partiklar. Endast genomskinliga och färglösa lösningar utan synliga partiklar får användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/253/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 juni 2003

Datum för den senaste förnyelsen: 10 juni 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV
BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Viktig information om ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännande för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva, expediera och administrera laronidas i varje medlemsstat där laronidas marknadsförs och/eller där infusion i hemmet är tillåten, har tillgång/ges följande utbildningsguide enligt lokala krav/det nationella hälsosystemet:

- guide om infusion i hemmet för hälso- och sjukvårdspersonal.

Följande utbildningsguide ges också till patienter/vårdare av deras behandlande/förskrivande läkare som har fått materialet från innehavaren av godkännande för försäljning:

- guide om infusion i hemmet för patienten/vårdaren, inklusive en infusionsdagbok.

Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal: Guide om infusion i hemmet för hälso- och sjukvårdspersonal

Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal innehåller följande viktiga säkerhetsinformation som stödjer hälso- och sjukvårdspersonal med hanteringen av patienter som får laronidas i hemmet.

Information till hälso- och sjukvårdspersonal som förskriver laronidas:

- kriterier för utvärdering av lämplighet för infusion i hemmet

- kraven och organiseringen av infusionen i hemmet, inklusive utrustning, förbehandling och akutbehandlingar.

Information till hälso- och sjukvårdspersonal som administrerar laronidas:

- medicinsk bedömning av patienten före administrering av infusionen i hemmet
- kraven och organiseringen av infusionen i hemmet, inklusive utrustning, förbehandling och akutbehandlingar
- detaljerad information om beredning och administrering av laronidas, inklusive alla steg vid beredning, rekonstituering, spädning och administrering
- information om tecken och symtom på infusionsassocierade reaktioner och rekommenderade åtgärder för hantering av biverkningar när symtom uppkommer.

Patientutbildningsmaterial: Guide om infusion i hemmet för patienten/vårdaren, inklusive en infusionsdagbok

Guiden för patienten/vårdaren innehåller följande viktiga säkerhetsinformation:

- information om risken för överkänslighetsreaktioner, inklusive tecken och symtom på överkänslighet och rekommenderade åtgärder när symtom uppkommer
- infusionsdagbok som kan användas för att anteckna infusioner och dokumentera läkemedelsrelaterade infusionsassocierade reaktioner (IAR) inklusive överkänslighetsreaktioner av allergityp före, under och efter infusionen.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE FÖRPACKNING (1 INJEKTIONSFLASKA, 10 INJEKTIONSFLASKOR, 25 INJEKTIONSFLASKOR)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Aldurazyme 100 U/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.
laronidas

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 100 U laronidas.
Varje injektionsflaska om 5 ml innehåller 500 U laronidas.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:
Natriumklorid,
Monobasisk natriumfosfat monohydrat,
Dibasisk natriumfosfat heptahydrat,
Polysorbat 80,
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med koncentrat till infusionsvätska, lösning.
10 injektionsflaskor med koncentrat till infusionsvätska, lösning.
25 injektionsflaskor med koncentrat till infusionsvätska, lösning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

All oanvänd lösning skall kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Innehavare av godkännande för försäljning:
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/253/001 1 Injektionsflaska
EU/1/03/253/002 10 Injektionsflaskor
EU/1/03/253/003 25 Injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Aldurazyme 100 U/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
laronidas
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

5 ml

6. ÖVRIGT

Förvaras i 2°C–8°C.

Sanofi B.V. - NL

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Aldurazyme 100 U/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. laronidas

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aldurazyme är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Aldurazyme
3. Hur Aldurazyme ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aldurazyme ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aldurazyme är och vad det används för

Aldurazyme används för att behandla patienter med sjukdomen MPS I (mukopolysackaridos I). Det ges för att behandla sjukdomens icke-neurologiska symtom.

Personer med sjukdomen MPS I har antingen inget eller för låg nivå av ett enzym som kallas α -L-iduronidas, som bryter ned vissa ämnen (glukosaminoglukaner) i kroppen. Därför bryts dessa ämnen inte ned och bearbetas av kroppen som de ska. De ansamlas i många av kroppens vävnader, vilket ger symtom på MPS I.

Aldurazyme är ett konstgjort enzym som kallas laronidas. Detta kan ersätta det naturliga enzym som saknas vid sjukdomen MPS I.

2. Vad du behöver veta innan du ges Aldurazyme

Aldurazyme ska inte ges

Om du är allergisk (överkänslig) mot laronidas eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Aldurazyme.

Kontakta omedelbart din läkare om behandlingen med Aldurazyme orsakar:

- Allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi (en allvarlig allergisk reaction) – se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar". Vissa av dessa reaktioner kan vara livshotande. Symtom kan inkludera andningssvikt/andnöd (lungorna fungerar inte som de ska), stridor (högfrekvent andningsljud), och andra störningar på grund av förträngning av luftvägarna, snabb andning, kraftig sammandragning av luftvägsmuskulerna som orsakar andningssvårighet (bronkospasm), syrebrist i kroppsvävnader (hypoxi), lågt blodtryck, långsam hjärtrytm eller kliande utslag (urtikaria).
- Infusionsassocierade reaktioner, dvs. biverkningar som uppkommer under infusionen eller fram till infusionsdagens slut, se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar" nedan avseende symtom.

Om dessa reaktioner uppstår, ska infusionen av Aldurazyme omedelbart avbrytas och din läkare kommer att påbörja lämplig behandling.

Dessa reaktioner kan vara särskilt svåra om du redan har en förträngning av de övre luftvägarna förknippad med MPS I.

Du kan få andra läkemedel för att hjälpa till att förebygga allergiska reaktioner, såsom antihistaminer, febernedsättande läkemedel (t.ex. paracetamol) och/eller kortikosteroider.

Din läkare beslutar också om du kan fortsätta att få Aldurazyme.

Andra läkemedel och Aldurazyme

Tala om för läkare om du använder läkemedel som innehåller klorokin eller prokain eftersom det finns en möjlig risk för att effekten av Aldurazyme minskar.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet, amning och fertilitet

Det finns inte tillräcklig erfarenhet av att använda Aldurazyme till gravida kvinnor. Aldurazyme skall inte ges under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

Det är okänt om Aldurazyme går över i bröstmjolk. Man bör inte amma under behandling med Aldurazyme.

Det finns ingen information tillgänglig angående Aldurazymes effekter på fertiliteten.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Effekterna på körförmåga och användning av maskiner har inte studerats.

Aldurazyme innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 30 mg natrium (huvudkomponenten i matlagning/bordsalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 1,5 % av den rekommenderade maximala dagliga intaget av natrium för en vuxen.

3. Hur Aldurazyme ges

Bruksanvisning - utspädning och administrering

Koncentratet till infusionsvätska, lösning måste spädas före administrering och är för intravenöst bruk. (se information för läkare och hälsovårdspersonal). Administrering av Aldurazyme bör ske i en lämplig klinisk omgivning där återupplivningsutrustning för att hantera akuta risksituationer finns lätt tillgänglig.

Infusion i hemmet

Läkaren kan överväga att låta dig övergå till infusion med Aldurazyme i hemmet, om det är säkert och bekvämt för dig. Om du får biverkningar under en infusion med Aldurazyme, kan vårdpersonalen som ger infusionen i hemmet avbryta infusionen och påbörja lämplig medicinsk behandling.

Dosering

Rekommenderad dosering för Aldurazyme är 100 U/kg kroppsvikt givet en gång i veckan som en intravenös infusion. Den initiala infusionshastigheten på 2 U/kg/timme kan ökas gradvis var femtonde minut, om patienten tolererar det, till maximalt 43 U/kg/timme. Den totala administreringsvolymen ska tillföras under cirka 3–4 timmar.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Om du missar en infusion med Aldurazyme:

Om du har missat en Aldurazyme-infusion, kontakta din läkare.

Om du får för stor mängd av Aldurazyme:

Om dosen av Aldurazyme är för stor eller infusionen ges för snabbt kan biverkningar förekomma. En för snabb infusion av Aldurazyme kan orsaka illamående, buksmärta, huvudvärk, yrsel och andningssvårigheter (dyspné). I sådana situationer ska infusionen avbrytas eller infusionshastigheten sänkas omedelbart. Din läkare beslutar om ytterligare åtgärder behövs.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar observerades främst under tiden patienterna fick läkemedlet eller kort därefter (infusionsassocierade reaktioner). Om du drabbas av någon sådan reaktion ska du **informera din läkare omedelbart**. Antalet biverkningar minskade ju längre patienterna fick Aldurazyme. De flesta biverkningar var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Allvarlig systemisk allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion) har dock observerats hos patienter under eller upp till tre timmar efter infusion med Aldurazyme. Några av symtomen vid dessa allvarliga allergiska reaktioner var livshotande och omfattade betydande andningssvårigheter, svullnad av hals, lågt blodtryck och låg syrgashalt i kroppen. Några patienter med tidigare sjukdomshistorik med allvarlig övre luftvägs- och lungsjukdom orsakad av MPS I, drabbades av allvarliga reaktioner, däribland bronkospasm (förträngning av luftvägarna), andningsstillestånd och svullnad i ansiktet. Frekvensen för bronkospasm och andningsstillestånd är okänd. Allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner) och svullnad i ansiktet anses vara vanliga biverkningar och kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare.

Mycket vanliga symtom (kan påverka fler än 1 av 10 användare) som inte är allvarliga omfattar

- huvudvärk
- Illamående
- buksmärta
- utslag
- ledsjukdom
- ledsmärta
- ryggsmärta
- smärta i armar eller ben
- rodnad
- feber
- frossbrytningar
- ökad hjärtfrekvens
- ökat blodtryck
- reaktion på infusionsstället, såsom svullnad, rodnad, vätskeansamling, obehag, kliande utslag, blek hud, missfärgad hud eller värmekänsla.

Andra biverkningar inkluderar följande:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- förhöjd kroppstemperatur
- stickningar
- yrsel
- hosta
- andningssvårighet

- kräkningar
- diarré
- snabb svullnad under huden i områden som ansikte, hals, armar och ben, vilket kan vara livshotande om svullnaden i halsen täpper till luftvägarna
- nässelfeber
- klåda
- håravfall
- kallsvettning, kraftig svettning
- muskelsmärta
- blekhet
- kalla händer eller fötter
- värmekänsla, köldkänsla
- trötthet
- influensaliknande sjukdom
- smärta vid injektionsstället
- rastlöshet

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare)

- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- onormalt långsam hjärtrytm
- förhöjt eller onormalt högt blodtryck
- svullnad av struphuvudet
- blåaktig hud (beroende på låg syrehalt i blodet)
- snabbare andning
- hudrodnad
- läckage av läkemedlet i vävnaden vid infusionsstället, där det kan orsaka skada
- lungorna fungerar inte som de ska (andningssvikt)
- svullnad av hals
- högfrekvent andningsljud
- förträngning i luftvägarna vilket orsakar andningssvårighet
- svullnad av läppar
- svullnad av tunga
- svullnad särskilt i vrister och fötter på grund av vätskeansamling
- läkemedelsspecifik antikropp, ett protein i blodet som produceras som svar på läkemedel
- antikropp som neutraliserar effekten av läkemedel

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#)*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aldurazyme ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnade injektionsflaskor:

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är laronidas. En ml av lösningen i injektionsflaskan innehåller 100 U laronidas. Varje injektionsflaska om 5 ml innehåller 500 U laronidas.
- Övriga innehållsämnen är: natriumklorid, monobasisk natriumfosfat monohydrat, dibasisk natriumfosfat heptahydrat, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Aldurazyme tillhandahålls som ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Det är en lösning som är genomskinlig till lätt opalescent, och färglös till blekt gul.

Förpackningsstorlek: 1, 10 och 25 injektionsflaskor per kartong. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

**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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Varje injektionsflaska med Aldurazyme är avsedd endast för engångsbruk. Koncentratet till infusionsvätska, lösning måste spädas med **natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionslösning** med användning av aseptisk teknik. Det rekommenderas att den utspädda Aldurazyme-lösningen administreras till patienter med hjälp av ett infusionsset utrustat med ett in-line-filter på 0,2 µm.

Ur mikrobiologisk säkerhetssynpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart, får brukslösningen inte förvaras längre än 24 timmar i 2°C–8°C förutsatt att spädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Aldurazyme får inte blandas med andra läkemedel i samma infusion.

Beredning av Aldurazyme-infusion (använd aseptisk teknik)

- Bestäm antalet injektionsflaskor som ska spädas baserat på den enskilda patientens vikt. Ta ut de erforderliga injektionsflaskorna ur kylan cirka 20 minuter i förväg så att de får rumstemperatur (under 30 °C).
- Före spädning, okulärbesiktiga varje injektionsflaska beträffande partiklar och missfärgning. Den genomskinliga till lätt opalescenta och färglösa till blekt gula lösningen skall vara fri från synliga partiklar. Använd inte injektionsflaskor med partiklar eller missfärgning.
- Bestäm den totala infusionsvolymen baserat på den enskilda patientens vikt, antingen 100 ml (om kroppsvikten är mindre än eller lika med 20 kg) eller 250 ml (om kroppsvikten är mer än 20 kg) natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.
- Dra upp och kassera samma volym av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning från infusionspåsen som den totala volym av Aldurazyme som ska tillsättas.
- Dra upp erforderad volym från injektionsflaskorna med Aldurazyme och kombinera de uppdragna volymerna.
- Tillsätt de kombinerade volymerna av Aldurazyme till natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.
- Blanda infusionsvätskan försiktigt.
- Före användning, okulärbesiktiga lösningen beträffande partiklar. Endast genomskinliga och färglösa lösningar utan synliga partiklar får användas.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.