

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aldurazyme, 100 U/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml περιέχει 100 U (περίπου 0,58 mg) Iaronidase.

Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 500 U Iaronidase.

Η μονάδα δραστηριότητας (U) ορίζεται ως η υδρόλυση ενός micromole υποστρώματος (4-MUI) ανά λεπτό.

Η Iaronidase είναι μία ανασυνδυασμένη μορφή της ανθρώπινης α -L-iduronidase και παράγεται με εφαρμογή τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA χρησιμοποιώντας κυτταρική καλλιέργεια θηλαστικού και συγκεκριμένα από Ωοθήκη Κινέζικου Κρικητού (Chinese Hamster Ovary).

Έκδοχα

Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 1,29 mmol νάτριο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, και άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Aldurazyme ενδείκνυται για μακροχρόνια αγωγή ενζυμικής υποκατάστασης σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη Βλεννοπολυσακχαρίδωση I (MPS I, ανεπάρκεια α -L-iduronidase) για την αντιμετώπιση των μη νευρολογικών εκδηλώσεων της νόσου (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση Aldurazyme είναι 100 U/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη μία φορά κάθε εβδομάδα ως ενδοφλέβια έγχυση. Ο αρχικός ρυθμός έγχυσης των 2 U/kg ανά ώρα είναι δυνατό να αυξηθεί σταδιακά και να πραγματοποιείται, εφόσον το επιτρέπει η ανοχή του ασθενούς, ανά δεκαπέντε λεπτά με μέγιστο ρυθμό έγχυσης τα 43 U/kg ανά ώρα. Ο συνολικός εγχυόμενος όγκος θα πρέπει να έχει χορηγηθεί σε περίπου 3-4 ώρες. Για οδηγίες σχετικά με την προ-θεραπεία, βλέπε παράγραφο 4.4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Aldurazyme σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχουν επιβεβαιωθεί και δεν υπάρχει προτεινόμενο σχήμα δοσολογίας για τους ασθενείς αυτούς.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Aldurazyme σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν αξιολογηθεί και δεν υπάρχει προτεινόμενο σχήμα δοσολογίας για τους ασθενείς αυτούς.

Τρόπος χορήγησης

Η αγωγή με Aldurazyme θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στο χειρισμό ασθενών που πάσχουν από MPS I ή από άλλες κληρονομικές μεταβολικές νόσους. Η χορήγηση του Aldurazyme θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλο κλινικό περιβάλλον όπου να υπάρχει διαθέσιμος εξοπλισμός ανάνηψης για τον χειρισμό τυχόν επείγουσας ιατρικής ανάγκης.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Σοβαρή υπερευαισθησία (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση) στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (βλέπε ενότητες 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται το Aldurazyme ενδέχεται να αναπτύξουν αντιδράσεις συσχετιζόμενες με την έγχυση (ΑΣΕ), οι οποίες ορίζονται ως κάθε σχετιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίζεται κατά την έγχυση ή έως το πέρας της ημέρας έγχυσης (βλέπε παράγραφο 4.8). Ορισμένες από αυτές τις ΑΣΕ ενδέχεται να είναι σοβαρές (βλέπε παρακάτω).

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται το Aldurazyme πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Κάθε περίπτωση αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση, καθυστερημένης αντίδρασης ή πιθανής ανοσολογικής αντίδρασης θα πρέπει να αναφέρεται. Η κατάσταση των αντισωμάτων θα πρέπει να παρακολουθείται και να αναφέρεται τακτικά.

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βαριά υποκείμενη προσβολή του άνω αεραγωγού έχουν αναφερθεί βαριές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και επομένως θα πρέπει να συνεχίζεται η προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών αυτών ειδικά και η έγχυση με Aldurazyme να πραγματοποιείται μόνο σε κατάλληλο κλινικό περιβάλλον, όπου θα υπάρχει άμεσα διαθέσιμος εξοπλισμός ανάνηψης για την αντιμετώπιση επείγουσών ιατρικών καταστάσεων.

Οι ασθενείς με οξεία υποκείμενη νόσο κατά το χρόνο έγχυσης του Aldurazyme φαίνεται να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΣΕ. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην κλινική κατάσταση του ασθενούς πριν από τη χορήγηση του Aldurazyme.

Βάσει των κλινικών δοκιμών Φάσης 3, σχεδόν όλοι οι ασθενείς αναμένεται να αναπτύξουν αντισώματα IgG στη Iarodinase, οι περισσότεροι εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Η χορήγηση Aldurazyme στους ασθενείς που έχουν παρουσιάσει αντισώματα ή συμπτώματα ΑΣΕ θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλέπε ενότητες 4.3 και 4.8). Στις κλινικές μελέτες οι ΑΣΕ συνήθως αντιμετωπίστηκαν με μείωση του ρυθμού έγχυσης και με (προ)-θεραπεία με τη χορήγηση αντιϊσταμινικών ή/και αντιπυρετικών (παρακεταμόλη ή ιβουπροφένη), προκειμένου ο ασθενής να μπορέσει να συνεχίσει την αγωγή.

Καθώς μικρή είναι η υπάρχουσα εμπειρία σχετικά με τη συνέχιση της αγωγής έπειτα από παρατεταμένη διακοπή, να είστε προσεκτικοί λόγω του θεωρητικά αυξημένου κινδύνου να προκύψει αντίδραση υπερευαισθησίας μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Με την αρχική χορήγηση του Aldurazyme, η με την επαναχορήγησή του έπειτα από διακοπή της θεραπείας, συνιστάται η πραγματοποίηση προθεραπείας (με αντιϊσταμινικά ή/και αντιπυρετικά) περίπου 60 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης, έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η πιθανή εμφάνιση ΑΣΕ. Αν ενδείκνυται κλινικά, εξετάστε το ενδεχόμενο η χορήγηση των φαρμάκων προθεραπείας να συνεχιστεί και με τις επόμενες εγχύσεις του Aldurazyme.

Στην περίπτωση ήπιας ή μέτριας ΑΣΕ, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης αντιισταμινικών και παρακεταμόλης/ιβουπροφένης, ή/και ο ρυθμός έγχυσης να μειωθεί στο μισό της τιμής του ρυθμού έγχυσης με τον οποίο προέκυψε η αντίδραση.

Στην περίπτωση μονής σοβαρής ΑΣΕ, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί έως ότου τα συμπτώματα να υποχωρήσουν και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης αντιισταμινικών και παρακεταμόλης/ιβουπροφένης. Η έγχυση μπορεί να αρχίσει εκ νέου με μείωση του ρυθμού έγχυσης στο 1/2 - 1/4 του ρυθμού έγχυσης με τον οποίο προέκυψε η αντίδραση.

Στην περίπτωση υποστρέφουσας ΑΣΕ μέτριας σοβαρότητας ή νέας πρόκλησης έπειτα από μονή σοβαρή ΑΣΕ, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προθεραπείας (με αντιισταμινικά και παρακεταμόλη/ιβουπροφένη ή/και κορτικοστεροειδή) και μείωσης του ρυθμού έγχυσης στο 1/2 - 1/4 του ρυθμού έγχυσης με τον οποίο προέκυψε η προηγούμενη αντίδραση.

Όπως με κάθε ενδοφλέβιο πρωτεϊνικό προϊόν, υπάρχει το ενδεχόμενο σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου. Αν παρουσιαστούν τέτοιες αντιδράσεις, συνιστάται η άμεση διακοπή του Aldurazyme και η έναρξη κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Τα υφιστάμενα ιατρικά πρότυπα σχετικά με τη χορήγηση επείγουσας θεραπείας θα πρέπει να τηρούνται.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει νάτριο και χορηγείται σε 0,9% διάλυμα ενδοφλέβιας έγχυσης χλωριούχου νατρίου (βλέπε παράγραφο 6.6). Να ληφθεί υπόψη από ασθενείς υπό διαίτα με ελεγχόμενη ποσότητα νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Βάσει του μεταβολισμού της, η Iaronidase δεν είναι πιθανή υποψήφια για αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων με μεσολάβηση του Κυτοχρώματος P450.

Το Aldurazyme δεν πρέπει να συγχωρηγείται με χλωροκίνη ή προκαΐνη λόγω του πιθανού κινδύνου παρεμβολής στην ενδοκυτταρική πρόσληψη της Iaronidase.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Aldurazyme σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου/κνήματος, στον τοκετό, ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος..

Επομένως το Aldurazyme δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Η Iaronidase μπορεί να απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα διαθέσιμα σχετικά με τις επιπτώσεις σε νεογνά που εκτέθηκαν στη Iaronidase μέσω του μητρικού γάλακτος, κατά την περίοδο χρήσης του Aldurazyme συνιστάται διακοπή της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πλειονότητα των σχετιζόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων στις κλινικές μελέτες ταξινομήθηκαν ως αντιδράσεις συσχετιζόμενες με την έγχυση (ΑΣΕ), και παρουσιάστηκαν στο 53% των ασθενών στη μελέτη Φάσης 3 (οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγωγή για έως και 4 χρόνια) και στο 35% των ασθενών στην μελέτη με ασθενείς κάτω των 5 ετών (έως 1 χρόνος θεραπείας). Μερικές από τις ΑΣΕ ήταν σοβαρές. Με την πάροδο του χρόνου, οι αντιδράσεις αυτές μειώνονταν. Οι περισσότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων (ΑΕΦ) ήταν: κεφαλαλγία, ναυτία, κοιλιακό άλγος, εξάνθημα,

αρθραλγία, οσφυαλγία, πόνος στα άκρα, έξαψη, πυρεξία, αντίδραση στο σημείο της έγχυσης, αυξημένη πίεση αίματος, μειωμένος κορεσμός οξυγόνου, ταχυκαρδία και ρίγη.

Οι ΑΕΦ που αναφέρθηκαν να σχετίζονται με το Aldurazyme κατά τη μελέτη Φάσης 3 και στην παράτασή της σε ένα σύνολο 45 ασθενών ηλικίας 5 ετών και άνω που υποβλήθηκαν σε αγωγή για έως και 4 χρόνια παρουσιάζονται παρακάτω χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$). Λόγω του μικρού πληθυσμού ασθενών, μια ΑΕΦ που αναφέρθηκε σε έναν ασθενή ταξινομείται ως συχνή.

MedDRA Κατηγορία / οργανικό σύστημα	MedDRA Προτιμώμενος Όρος	Συχνότητα εμφάνισης
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη θερμοκρασία σώματος, μειωμένος κορεσμός οξυγόνου	συχνές
Καρδιακές διαταραχές	ταχυκαρδία	συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	πολύ συχνές
	παραισθησία, ζάλη,	συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Αναπνευστική δυσχέρεια, δύσπνοια, βήχας	συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	ναυτία, κοιλιακό άλγος	πολύ συχνές
	έμετος, διάρροια	συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα	πολύ συχνές
	αγγειονευρωτικό οίδημα, οίδημα προσώπου , κνίδωση, κνησμός, κρύος ιδρώτας , αλωπεκία, υπερίδρωση	συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	αρθροπάθεια, αρθραλγία , οσφυαλγία, πόνος στα άκρα	πολύ συχνές
	μυοσκελετικοί πόνοι	συχνές
Αγγειακές διαταραχές	έξαψη	πολύ συχνές
	υπόταση, ωχρότητα, περιφερική ψυχρότητα	συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις του σημείου χορήγησης	πυρεξία, αντίδραση της θέσης έγχυσης	πολύ συχνές
	ρίγη, αίσθηση θερμού, αίσθηση ψυχρού κόπωση, γριπώδης συνδρομή	συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αναφυλακτική αντίδραση	συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	ανησυχία	συχνές

Ένας ασθενής με προϋπάρχουσα καταστολή των αεραγωγών παρουσίασε σοβαρή αντίδραση τρεις ώρες μετά από την έναρξη της έγχυσης (την εβδομάδα 62 της θεραπείας) που συνίστατο σε κνίδωση και απόφραξη των αεραγωγών και χρειάστηκε τραχειοστομία. Ο εν λόγω ασθενής είχε θετική ένδειξη IgE στις εξετάσεις του.

Η εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σχετικά με τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση απεκάλυψε αναφορά πυρεξίας, ριγών, έμετου, ταχύπνοιας, ερυθήματος και κυάνωσης, και μερικές από αυτές τις αντιδράσεις ήταν σοβαρές. Επιπλέον, μερικοί ασθενείς που είχαν προηγούμενο ιστορικό βαριάς προσβολής του άνω αεραγωγού και του πνεύμονα που σχετίζεται με MPS I, παρουσίασαν βαριές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του βρογχόσπασμου, της αναπνευστικής ανακοπής και του οιδήματος του προσώπου (βλ. ενότητα 4.4).

Έχουν υπάρξει αναφορές εξαγγελίωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Aldurazyme.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ΑΕΦ που αναφέρθηκαν να σχετίζονται με το Aldurazyme κατά τη μελέτη Φάσης 2 σε ένα σύνολο 20 ασθενών ηλικίας κάτω των 5 ετών που εμφάνιζαν κυρίως το σοβαρό φαινότυπο, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγωγή για έως και 12 μήνες, παρουσιάζονται παρακάτω. Οι ΑΕΦ ήταν όλες κυρίως ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας.

MedDRA Ομάδα συστήματος Οργάνων	MedDRA Προτιμώμενος Όρος	Συχνότητα εμφάνισης
Έρευνες	αυξημένη πίεση αίματος	Πολύ συχνές
	μειωμένος κορεσμός οξυγόνου	Πολύ συχνές
Καρδιακές διαταραχές	ταχυκαρδία	Πολύ συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις του σημείου χορήγησης	πυρεξία	Πολύ συχνές
	ρίγη	Πολύ συχνές

Σε μια μελέτη φάσης 4, 33 ασθενείς MPS1 έλαβαν 1 από 4 δοσολογικά σχήματα: 100 U/Kg IV κάθε εβδομάδα (συνιστώμενη δόση), 200 U/Kg IV κάθε εβδομάδα, 200 U/Kg IV κάθε 2 εβδομάδες ή 300 U/Kg IV κάθε 2 εβδομάδες. Η ομάδα της συνιστώμενης δόσης είχε το μικρότερο αριθμό ασθενών που εμφάνισαν ΑΕΦ και ΑΣΕ. Ο τύπος των ΑΣΕ ήταν παρόμοιος με αυτές που εμφανίστηκαν σε άλλες κλινικές μελέτες.

Ανοσογονικότητα

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς ανέπτυξαν αντισώματα IgG στη Iaronidase. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν ορομετατροπή εντός διαστήματος 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Ωστόσο, οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 5 ετών με το σοβαρό φαινότυπο εμφάνισαν ορομετατροπή κατά κανόνα εντός διαστήματος 1 μηνός (μέση τιμή 26ημέρες έναντι 45 ημέρες στους ασθενείς ηλικίας άνω των 5 ετών). Στο τέλος της μελέτης Φάσης 3 (κατά την πρόιμη αποχώρηση από τη μελέτη), 13/45 ασθενείς δεν είχαν ανιχνεύσιμα αντισώματα μέσω της ανάλυσης ραδιοανοσοκαθίζησης (RIP), συμπεριλαμβανομένων 3 ασθενών που δεν εμφάνισαν ποτέ ορομετατροπή. Οι ασθενείς με ανύπαρκτα ή μειωμένα επίπεδα αντισωμάτων παρουσίασαν ισχυρή μείωση του επιπέδου των GAG στα ούρα, ενώ οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα αντισωμάτων παρουσίασαν μεταβλητή μείωση των GAG στα ούρα. Η κλινική σπουδαιότητα αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη καθώς δεν υπάρχει ουσιαστική συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου αντισωμάτων IgG και των τελικών σημείων της κλινικής αποτελεσματικότητας.

Επιπλέον 60 ασθενείς στις μελέτες Φάσης 2 και 3 εξετάστηκαν για *in-vitro* επίδραση εξουδετέρωσης. Τέσσερις ασθενείς (τρεις στη μελέτη Φάσης 3 και ένας στη μελέτη Φάσης 2) επέδειξαν οριακή έως χαμηλού επιπέδου *in-vitro* αναστολή της ενζυματικής δραστηριότητας της Iaronidase, που δεν φάνηκε να επηρεάζει την κλινική αποτελεσματικότητα και/ή την μείωση των GAG στα ούρα.

Η παρουσία αντισωμάτων δεν φάνηκε να συσχετίζεται με τη συχνότητα εμφάνισης ΑΣΕ, παρόλο που η έναρξη των ΑΣΕ συνέπιπτε τυπικά με το σχηματισμό αντισωμάτων IgG. Η συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων IgE δεν διερευνήθηκε πλήρως.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ένζυμα,
Κωδικός ATC: A16AB05.

Οι διαταραχές εναπόθεσης βλεννοπολυσακχαριτών οφείλονται στην ανεπάρκεια συγκεκριμένων λυσοσωμικών ενζύμων που απαιτούνται για τον καταβολισμό των γλυκοζαμινογλυκανών (GAGs). Η MPS I είναι μία ετερογενής και πολυσυστηματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την ανεπάρκεια της α -L-iduronidase, μίας λυσοσωμικής υδρόλασης που καταλύει την υδρόλυση των τελικών καταλοίπων της α -L-iduronidase, της θειικής δερματάνης και της θειικής ηπαράνης. Η μειωμένη ή ανύπαρκτη δραστηριότητα της α -L-iduronidase έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση των GAGs, της θειικής δερματάνης και της θειικής ηπαράνης σε πολλούς τύπους κυττάρων και ιστών.

Το σκεπτικό της αγωγής ενζυμικής υποκατάστασης είναι η αποκατάσταση ενός επιπέδου ενζυματικής δραστηριότητας που να επαρκεί για την υδρόλυση του συσσωρευμένου υποστρώματος και την πρόληψη περαιτέρω συσσώρευσης. Έπειτα από την ενδοφλέβια έγχυση, η Iduronidase αποσύρεται ταχύτατα από την κυκλοφορία και προσλαμβάνεται από τα κύτταρα στα λυσοσώματα, συνήθως μέσω των υποδοχέων της φωσφορικής μαννόζης-6.

Η κεκαθαρμένη Iduronidase είναι μία γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος κατά προσέγγιση 83 kD. Η Iduronidase αποτελείται από 628 αμινοξέα έπειτα από σχάση του N-τελικού άκρου. Το μόριο περιέχει 6 τμήματα τροποποίησης ολιγοσακχαριδίων που συνδέονται με το N-τελικό άκρο.

Πραγματοποιήθηκαν τρεις κλινικές δοκιμές με το Aldurazyme, για την εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς του. Μία κλινική μελέτη επικεντρώθηκε κυρίως στην εκτίμηση της επίδρασης του Aldurazyme στις συστηματικές εκδηλώσεις της MPS I όπως η ανεπαρκής αντοχή, η περιοριστική νόσος των πνευμόνων, η απόφραξη των άνω αεραγωγών, το μειωμένο εύρος κινητικότητας της άρθρωσης, η ηπατομεγαλία και η οπτική διαταραχή. Μία μελέτη αξιολόγησε κυρίως την ασφάλεια και τη φαρμακοκινητική του Aldurazyme σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 5 ετών, αλλά περιελάμβανε και κάποιες μετρήσεις αποτελεσματικότητας. Η τρίτη μελέτη διενεργήθηκε για την εκτίμηση των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων και της ασφάλειας διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων του Aldurazyme. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να υποδεικνύουν οποιοδήποτε όφελος σχετικά με τις νευρολογικές εκδηλώσεις της διαταραχής.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Aldurazyme εκτιμήθηκαν σε μία τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, Μελέτη Φάσης 3 στην οποία συμμετείχαν 45 ασθενείς, ηλικίας από 6 έως 43 ετών. Αν και εντάχθηκαν ασθενείς που εκπροσωπούσαν όλο το φάσμα της ασθένειας, η πλειονότητα αυτών ανήκε στον ενδιάμεσο φαινότυπο με μόνο έναν ασθενή να παρουσιάζει τον σοβαρό φαινότυπο. Εντάχθηκαν ασθενείς με Βιαιώς Εκπνεύσιμη Ζωτική Χωρητικότητα (FVC) κάτω από το 80 % της προβλεπόμενης τιμής και έπρεπε να μπορούν να σταθούν για 6 λεπτά και να περπατήσουν 5 μέτρα.

Οι ασθενείς λάμβαναν είτε 100 U/kg Aldurazyme είτε placebo κάθε εβδομάδα για συνολικά 26 εβδομάδες. Τα τελικά σημεία της πρωταρχικής αποτελεσματικότητας ήταν οι μεταβολές στο ποσοστό προβλεπόμενης φυσιολογικής FVC και η απόλυτη διανυόμενη απόσταση στη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6ΛΔΒ). Όλοι οι ασθενείς στη συνέχεια εντάχθηκαν σε μια παράταση της ανοικτής μελέτης, στα πλαίσια της οποίας έλαβαν 100 U/kg Aldurazyme κάθε εβδομάδα για 3.5 επιπλέον χρόνια (182 εβδομάδες).

Έπειτα από 26 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς στους οποίους χορηγήτο το Aldurazyme παρουσίασαν βελτιωμένη αναπνευστική λειτουργία και ικανότητα βάρδισης συγκριτικά με την ομάδα του placebo όπως υποδεικνύεται παρακάτω.

Φάση 3, 26 εβδομάδες θεραπείας Σε σύγκριση με το placebo				
			τιμή p	Διάστημα εμπιστοσύνης (95 %)
Προβλεπόμεν ο ποσοστό FVC (εκατοστιαίο ποσοστό)	μέσος	5,6	-	
	διάμεσος	3,0	0,009	0,9 - 8,6
6MWT (μέτρα)	μέσος	38,1	-	
	διάμεσος	38,5	0,066	-2,0 - 79,0

Η παράταση της ανοιχτής μελέτης έδειξε βελτίωση και/ή διατήρηση αυτών των αποτελεσμάτων για έως και 208 εβδομάδες στην ομάδα του Aldurazyme/Aldurazyme και 182 εβδομάδες στην ομάδα του Placebo/Aldurazyme όπως υποδεικνύεται στον παρακάτω πίνακα.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	Στις 208 εβδομάδες	Στις 182 εβδομάδες
Μέση τιμή αλλαγής από την βάση αναφοράς προθεραπείας		
Προβλεπόμενο ποσοστό FVC (%) ¹	- 1,2	- 3,3
6 ΛΔΒ (μέτρα)	+ 39,2	+ 19,4
Δείκτης Άπνοιας /Υπόπνοιας (AHI)	- 4,0	- 4,8
Εύρος Κινητικότητας Κάμψης Ωμου (μοίρες)	+ 13,1	+ 18,3
Δείκτης Ανικανότητας CHAQ/HAQ ²	- 0,43	- 0,26

¹ Η μείωση στο προβλεπόμενο ποσοστό FVC δεν είναι κλινικά σημαντική σε αυτή τη χρονική διάρκεια, και οι απόλυτοι όγκοι των πνευμόνων συνέχισαν να αυξάνονται αναλογικά με τις αλλαγές στο ύψος στους αναπτυσσόμενους παιδιατρικούς ασθενείς.

² Και οι δύο ομάδες υπερέβησαν την ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (-0,24)

Από τους 26 ασθενείς με μη φυσιολογικούς όγκους ήπατος στην βάση αναφοράς προθεραπείας, 22 (85%) επέτυχαν φυσιολογικό μέγεθος ήπατος μέχρι το τέλος της μελέτης. Σημειώθηκε μια ταχεία μείωση στην απέκκριση GAG στα ούρα (μg/mg κρεατινίνης) εντός των πρώτων 4 εβδομάδων, η οποία διατηρήθηκε και για το υπόλοιπο της μελέτης. Τα επίπεδα της GAG στα ούρα μειώθηκαν κατά 77% και 66% στις ομάδες του Placebo/Aldurazyme και Aldurazyme/Aldurazyme, αντίστοιχα. Στο τέλος της μελέτης το ένα τρίτο των ασθενών (15 από τους 45) επέτυχε φυσιολογικά επίπεδα GAG στα ούρα.

Για να αντιμετωπιστεί η ετερογένεια στην εκδήλωση της νόσου διαμέσου των ασθενών, χρησιμοποιώντας ένα σύνθετο τελικό σημείο που συνοψίζει κλινικά σημαντικές αλλαγές μεταξύ πέντε μεταβλητών αποτελεσματικότητας (προβλεπόμενο ποσοστό φυσιολογικού FVC, απόσταση 6ΛΔΒ, εύρος κινητικότητας κάμψης ώμου, AHI, και οπτική οξύτητα) η γενική ανταπόκριση έδειξε βελτίωση σε 26 ασθενείς (58%), καμία αλλαγή σε 10 ασθενείς (22%), και επιδείνωση σε 9 ασθενείς (20%).

Διεξήχθη μια Ανοικτή Μελέτη Φάσης 2, διάρκειας ενός έτους, η οποία εκτίμησε κυρίως την ασφάλεια και τη φαρμακοκινητική του Aldurazyme σε 20 ασθενείς ηλικίας κάτω των 5 ετών κατά τον χρόνο εγγραφής τους (16 ασθενείς με το σοβαρό φαινότυπο και 4 με τον ενδιάμεσο φαινότυπο). Οι ασθενείς προγραμματίστηκαν να λάβουν εγχύσεις 100 U/kg Aldurazyme κάθε εβδομάδα για συνολική διάρκεια 52 εβδομάδων. Τέσσερις ασθενείς υποβλήθηκαν σε αυξήσεις δοσολογίας στα 200 U/kg για τις τελευταίες 26 εβδομάδες λόγω των αυξημένων επιπέδων GAG στα ούρα την Εβδομάδα 22. Δεκαοχτώ ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Το Aldurazyme ήταν καλά ανεκτό και στις δύο δοσολογίες. Το μέσο επίπεδο GAG στα ούρα ελαττώθηκε κατά 50% την Εβδομάδα 13 και κατά 61% στο τέλος της μελέτης. Κατά την ολοκλήρωση της μελέτης, όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν μείωση στο μέγεθος του ήπατος και 50% (9/18) είχαν φυσιολογικό μέγεθος ήπατος. Η αναλογία των ασθενών με

ήπια υπερτροφία της αριστερής κοιλίας μειώθηκε από 53% (10/19) σε 17% (3/18), και η μέση μάζα της αριστερής κοιλίας κανονικοποιημένη για το εμβαδόν της επιφάνειας του σώματος μειώθηκε κατά 0,9 Z-Score (n=17). Αρκετοί ασθενείς εμφάνισαν αύξηση του ύψους (n=7) και του βάρους (n=3) σε ηλικία Z-score. Οι νεότεροι ασθενείς με το σοβαρό φαινότυπο (< 2,5 ετών) και όλοι οι 4 ασθενείς με τον ενδιάμεσο φαινότυπο παρουσίασαν φυσιολογικό ρυθμό διανοητικής ανάπτυξης, ενώ οι μεγαλύτεροι ασθενείς με το σοβαρό φαινότυπο παρουσίασαν περιορισμένη ή καμία διανοητική πρόοδο.

Διενεργήθηκε μια μελέτη φάσης 4 για την εκτίμηση των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων στις γλυκοζαμινογλυκάνες (GAGs) στα ούρα, στον όγκο του ήπατος, και 6MWT, διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων του Aldurazyme. Σε αυτήν την ανοιχτή μελέτη 26-εβδομάδων, 33 MPS1 ασθενείς έλαβαν 1 από τα 4 δοσολογικά σχήματα του Aldurazyme: 100 U/Kg IV κάθε εβδομάδα (συνιστώμενη δόση), 200 U/Kg IV κάθε εβδομάδα, 200 U/Kg IV κάθε 2 εβδομάδες ή 300U/Kg IV κάθε 2 εβδομάδες. Δεν απεδείχθη σαφές όφελος με τις υψηλότερες δόσεις σε σχέση με τη συνιστώμενη δόση. Το δοσολογικό σχήμα των 200 U/Kg IV κάθε 2 εβδομάδες μπορεί να αποτελέσει αποδεκτή εναλλακτική αγωγή για ασθενείς που παρουσιάζουν δυσκολία στο να λαμβάνουν εβδομαδιαίες εγχύσεις, εντούτοις, δεν έχει αποδειχθεί ότι η μακροπρόθεσμη κλινική αποτελεσματικότητα αυτών των δύο δοσολογικών σχημάτων είναι ισοδύναμη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «Εξαιρετικών Περιστάσεων» Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Έπειτα από την ενδοφλέβια χορήγηση της Iaronidase με χρόνο έγχυσης τα 240 λεπτά και σε δόση των 100 U/kg σωματικό βάρος, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες μετρήθηκαν τις Εβδομάδες 1, 12 και 26.

Παράμετρος	Έγχυση 1	Έγχυση 12	Έγχυση 26
	Μέσος ± Τυπική Απόκλιση	Μέσος ± Τυπική Απόκλιση	Μέσος ± Τυπική Απόκλιση
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

Η C_{max} επέδειξε αύξηση με την πάροδο του χρόνου. Ο όγκος κατανομής μειωνόταν με τη συνέχιση της αγωγής, συσχετιζόμενος πιθανώς με το σχηματισμό αντισωμάτων ή/και τον μειωμένο ηπατικό όγκο. Το φαρμακοκινητικό προφίλ στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 5 ετών ήταν παρόμοιο με το προφίλ των ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας που εμφάνιζαν λιγότερο σοβαρά συμπτώματα.

Η Iaronidase είναι πρωτεΐνη και αναμένεται να διασπάται μεταβολικά διαμέσου πεπτιδικής υδρόλυσης. Κατά συνέπεια, η εξασθενημένη ηπατική λειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της Iaronidase κατά κλινικά σημαντικό τρόπο. Η νεφρική αποβολή της Iaronidase θεωρείται ήσσονος σημασίας οδός κάθαρσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μιας δόσης, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητα στην αναπαραγωγή. Γονοτοξικότητα και πιθανότητα καρκινογένεσης δεν αναμένεται.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό νάτριο
Φωσφορικό μονόξινο επταϋδρικό νάτριο
Πολυσορβικό 80
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένα φιαλίδια:
3 χρόνια

Αραιωμένα διαλύματα:

Από άποψη μικροβιολογικής ασφαλείας, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η φύλαξη κατά τη χρήση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2 °C-8 °C και υπό την προϋπόθεση η αραιώση να έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και εγκεκριμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο σε θερμοκρασία (2°C – 8°C).

Για τις συνθήκες διατήρησης του διαλυθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος σε φιαλίδιο (από γυαλί Τύπου I) με πόμα (ελαστικό από σιλικοναρισμένο χλωροβουτύλιο) και σφράγισμα (αλουμινίου) με καπάκι αποσφράγισης (από πολυπροπυλένιο).

Μεγέθη συσκευασίας: 1, 10 και 25 φιαλίδια.
Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός.

Κάθε φιαλίδιο Aldurazyme προορίζεται για μια μόνο χρήση. Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιωθεί με διάλυμα έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) υπό άσηπτο τεχνική. Η χορήγηση του διαλύματος αραιωμένου Aldurazyme στους ασθενείς συνιστάται να πραγματοποιηθεί με σετ έγχυσης εξοπλισμένο με εν σειρά φίλτρο των 0,2 μm.

Προετοιμασία του Διαλύματος Έγχυσης Aldurazyme (Χρησιμοποιείτε Άσηπτο Τεχνική)

- Προσδιορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που θα αραιωθούν, με βάση το βάρος του κάθε ασθενούς και αφαιρέστε τα απαιτούμενα φιαλίδια από το ψυγείο 20 λεπτά νωρίτερα ώστε να τους επιτρέψετε να αποκτήσουν θερμοκρασία δωματίου (χαμηλότερη των 30°C).
- Πριν από την αραιώση, επιθεωρήστε οπτικά κάθε φιαλίδιο για τυχόν σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Το διαυγές-ελαφρώς ιριδίζων ή άχρωμο-υποκίτρινο διάλυμα δεν θα πρέπει να περιέχει ορατά σωματίδια. Μη χρησιμοποιείτε φιαλίδια που εμφανίζουν σωματίδια ή αποχρωματισμό.
- Προσδιορίστε τον συνολικό όγκο προς έγχυση, με βάση το βάρος του κάθε ασθενούς, είτε στα 100 ml (αν το σωματικό βάρος είναι μικρότερο από ή ίσο με 20 kg) ή στα 250 ml (αν το σωματικό βάρος είναι μεγαλύτερο από 20 kg) διαλύματος έγχυσης χλωριούχου νατρίου (9 mg/ml - 0,9 %).
- Αποσύρете από τον ασκό έγχυσης και απορρίψτε όγκο διαλύματος έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ίσο με τον συνολικό όγκο Aldurazyme που θα προστεθεί.
- Αποσύρете τον απαιτούμενο όγκο από τα φιαλίδια του Aldurazyme και συνδυάστε τους όγκους που αποσύρατε.
- Προσθέστε τους συνδυασμένους όγκους Aldurazyme στο διάλυμα έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %).
- Αναμείξτε το διάλυμα έγχυσης προσεχτικά.
- Πριν από τη χρήση, επιθεωρήστε προσεχτικά το διάλυμα για τυχόν σωματιδιακή ύλη. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο τα διανύγη, άχρωμα διαλύματα χωρίς ορατά σωματίδια.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Europe B.V, Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden,. Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/253/001-003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10/06/2003

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 10/06/2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

04/2010

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ
ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Γ. ΟΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ
ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων
Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Ηνωμένο Βασίλειο

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

• **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

• **ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ**

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα συνεχίσει να υποβάλλει ετήσιες ΕΠΠΑ εκτός εάν καθοριστεί διαφορετικά από την Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (CMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Γ. ΟΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας οφείλει να ολοκληρώσει εντός της καθοριζόμενης προθεσμίας, το πρόγραμμα μελετών που ακολουθεί, τα αποτελέσματα των οποίων θα αποτελέσουν τη βάση της ετήσιας επανεκτίμησης της σχέσης οφέλους/κινδύνου.

Κλινικές πλευρές:

1. Σχετικά με το μητρώο MPS I που έχει ήδη εφαρμοστεί. Στο μητρώο αυτό θα συλλεχθούν μακροχρόνια δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Aldurazyme, καθώς και δεδομένα σχετικά με τη φυσική εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία. Κατά τη χρονική στιγμή της ετήσιας επανεκτίμησης θα παρέχονται ετήσιες ενημερώσεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (1 ΦΙΑΛΙΔΙΟ, 10 ΦΙΑΛΙΔΙΑ, 25 ΦΙΑΛΙΔΙΑ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aldurazyme, 100 U/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Iaronidase

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 ml περιέχει 100 U Iaronidase.
Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 500 U Iaronidase.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:
Χλωριούχο νάτριο, Φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό νάτριο, Φωσφορικό μονόξινο επταϋδρικό
νάτριο, Πολυσορβικό 80, Ενέσιμο ύδωρ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
10 φιαλίδια, πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
25 φιαλίδια, πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για μία και μόνον χρήση.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2°C – 8°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Για μία μόνο χρήση.
Τυχόν μη χρησιμοποιημένο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:
Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411 DD Naarden
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/253/001 1 ΦΙΑΛΙΔΙΟ
EU/1/03/253/002 10 ΦΙΑΛΙΔΙΑ
EU/1/03/253/003 25 ΦΙΑΛΙΔΙΑ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΕΩΣ

Aldurazyme, 100 U/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Laronidase
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φύλαξη σε θερμοκρασία 2°C – 8°C.

Genzyme Europe B.V. - NL

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Aldurazyme, 100 U/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Laronidase

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας..
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

- 1 Τι είναι το Aldurazyme και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Aldurazyme
- 3 Πώς να χρησιμοποιήσετε το Aldurazyme
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Aldurazyme
- 6 Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ALDURAZYME ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Aldurazyme χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με νόσο MPS I (Βλεννοπολυσακχαρίδωση I). Χορηγείται για την αντιμετώπιση των μη νευρολογικών εκδηλώσεων της νόσου.

Οι ασθενείς με νόσο MPS I παρουσιάζουν είτε χαμηλό είτε μηδενικό επίπεδο ενός ενζύμου που καλείται α -L-iduronidase το οποίο αποσυνθέτει ειδικές ουσίες (γλυκοζαμινογλυκάνες) στο σώμα. Ως αποτέλεσμα αυτές οι ουσίες δεν αποσυντίθενται και δεν επεξεργάζονται από το σώμα όπως θα έπρεπε. Συσσωρεύονται σε πολλούς ιστούς στο σώμα, προκαλώντας τα συμπτώματα της MPS I .

Το Aldurazyme είναι ένα τεχνητό ένζυμο που καλείται laronidase. – Αυτό μπορεί να αντικαταστήσει το φυσικό ένζυμο που λείπει στην νόσο MPS I.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ ALDURAZYME

Μην χρησιμοποιήσετε το Aldurazyme

Σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στο Aldurazyme ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του ή εάν έχετε παρουσιάσει σοβαρή αλλεργική αντίδραση στην laronidase.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Aldurazyme

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται το Aldurazyme, ενδέχεται να αναπτύξουν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Η αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση είναι κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή έως το πέρας της ημέρας της έγχυσης (βλέπε παράγραφο 4 "Πιθανές Παρενέργειες"). Ορισμένες από τις αντιδράσεις αυτές μπορεί να είναι σοβαρές. Εάν παρουσιάσετε κάποια ανάλογη αντίδραση θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας.

Αν παρουσιαστούν τέτοιες αντιδράσεις, πρέπει να διακοπεί αμέσως η έγχυση του Aldurazyme και να ξεκινήσει κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή από τον ιατρό σας.

Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρές ένα έχετε προηγούμενο ιστορικό απόφραξης του άνω αεραγωγού σχετιζόμενης με την MPS I.

Ενδέχεται να σας χορηγηθούν επιπλέον φάρμακα όπως αντιισταμινικά και παρακεταμόλη προκειμένου να αποφευχθούν αντιδράσεις αλλεργικού τύπου.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα που περιέχουν γλωροκίνη ή προκαΐνη λόγω του πιθανού κινδύνου μείωσης της δράσης του Aldurazyme.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Κύηση και θηλασμός

:

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Aldurazyme σε έγκυες γυναίκες. Το Aldurazyme δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Δεν είναι γνωστό αν το Aldurazyme απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνιστάται η διακοπή της γαλουχίας κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Aldurazyme. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών:

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Aldurazyme

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1,29 mmol νατρίου ανά φιαλίδιο. Να ληφθεί υπόψη από ασθενείς υπό δίαιτα με ελεγχόμενη ποσότητα νατρίου.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ ALDURAZYME

Οδηγίες χρήσης- αραιώση και χορήγηση

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση και προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. (βλέπε τις πληροφορίες που απευθύνονται στους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης).

Η χορήγηση του Aldurazyme θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλο κλινικό περιβάλλον όπου υπάρχει άμεσα διαθέσιμος εξοπλισμός ανάνηψης για τον χειρισμό τυχόν επείγουσας ιατρικής ανάγκης.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Aldurazyme είναι 100 U/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη μία φορά κάθε εβδομάδα ως ενδοφλέβια έγχυση. Ο αρχικός ρυθμός έγχυσης των 2 U/kg ανά ώρα είναι δυνατό να αυξηθεί σταδιακά και να πραγματοποιείται, εφόσον το επιτρέπει η ανοχή του ασθενούς, ανά δεκαπέντε λεπτά με μέγιστο ρυθμό έγχυσης τα 43 U/kg ανά ώρα. Ο συνολικός εγχυόμενος όγκος θα πρέπει να έχει χορηγηθεί σε περίπου 3-4 ώρες.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Aldurazyme

Αν ξεχάσατε να προβείτε στην προγραμματισμένη έγχυση Aldurazyme, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Aldurazyme από την κανονική

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας Aldurazyme.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Aldurazyme μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν κυρίως ενώ οι ασθενείς ελάμβαναν το φάρμακο ή αμέσως μετά (αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση). Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια όπως αυτή, παρακαλείσθε να **ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας**. Ο αριθμός αυτών των αντιδράσεων μειώθηκε όσο αυξανόταν ο χρόνος που οι ασθενείς ελάμβαναν το Aldurazyme. Η πλειονότητα αυτών των αντιδράσεων ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης. Εντούτοις, μερικοί ασθενείς που είχαν προηγούμενο ιστορικό βαριάς προσβολής του άνω αεραγωγού και του πνεύμονα που σχετίζεται με MPS I, παρουσίασαν βαριές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του βρογχόσπασμου, της αναπνευστικής ανακοπής και του οιδήματος του προσώπου.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

Πολύ συχνές (παρουσιάστηκαν σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς):

- κεφαλαλγία
- ναυτία
- κοιλιακό άλγος
- εξάνθημα
- αρθραλγία, οσφυαλγία, πόνο στα άνω και κάτω άκρα
- έξαψη
- πυρετός
- ρίγη
- αυξημένη καρδιακή συχνότητα
- αυξημένη πίεση αίματος
- μειωμένο οξυγόνο στο αίμα
- αντίδραση του σημείου έγχυσης

Συχνές (παρουσιάστηκαν σε περισσότερους από 1 στους 100 ασθενείς και σε λιγότερους από 1 στους 10 ασθενείς)

- αυξημένη θερμοκρασία σώματος,
- φαγούρα
- ζάλη
- βήχας
- αναπνευστική δυσχέρεια που μπορεί να είναι ακραία,
- έμετος
- διάρροια
- οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- εξάνθημα
- κνησμός
- απώλεια μαλλιών
- κρύος ιδρώτας, έντονη εφίδρωση
- μυϊκοί πόνοι
- χαμηλή πίεση αίματος
- ωχρότητα
- κρύα χέρια ή πόδια
- αίσθηση θερμού, αίσθηση ψυχρού
- κόπωση
- γριπώδης συνδρομή
- αλλεργική αντίδραση
- ανησυχία

Άγνωστης συχνότητας

- Κυανωπός χρωματισμός του δέρματος (εξαιτίας των χαμηλότερων επιπέδων οξυγόνου στο αίμα)
- Γρήγορη αναπνοή
- Ερυθρότητα του δέρματος
- Διαρροή του φαρμάκου στον περιβάλλοντα ιστό στο σημείο της ένεσης, η οποία μπορεί να προκαλέσει πρήξιμο ή ερυθρότητα

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ ALDURAZYME

Να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Aldurazyme μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά τη λέξη ΛΗΞΗ.

Μη ανοιγμένα φιαλίδια:

Φυλάσσεται σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2°C – 8°C.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Aldurazyme

- Η ενεργή ουσία είναι η Iaronidase. Ένα ml του διαλύματος εντός του φιαλιδίου περιέχει 100 U Iaronidase. Το εκάστοτε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 500 U Iaronidase.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Χλωριούχο νάτριο, Φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό νάτριο, Φωσφορικό μονόξινο επταϋδρικό νάτριο, Πολυσορβικό 80, Ενέσιμο ύδωρ

Εμφάνιση του Aldurazyme και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Aldurazyme παρέχεται ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Είναι ένα διάλυμα διαυγές ελαφρώς ιριδίζων, και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο.

Μέγεθος συσκευασίας: Φιαλίδια του 1, των 10 και των 25 ανά συσκευασία. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD, Naarden, The Netherlands.

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien/
Luxemburg / Luxembourg**

Genzyme Belgium N.V.
Tél/Tel: + 32 2 714 17 11

Magyarország

Genzyme Europe B.V. Képviselet,
Tel: +36 1 310 7440

България

Търговско представителство на
Genzyme CEE GmbH
Тел. +359 2 971 1001

Nederland

Genzyme Europe B.V.,
Tel: +31 35 6991200

**Česká republika/Slovenská
Republika/Slovenija**

Genzyme Czech s.r.o.,
Tel: +420 227 133 665

Österreich

Genzyme Austria GmbH,
Tel: + 43 1 774 65 38

**Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/
Ísland**

Genzyme A/S,(Danmark/Tanska/Danmörk),
Tlf/Puh./Sími: + 45 32712600

Polska/Eesti/Latvija/Lietuva

Genzyme Polska Sp. z o.o.
(Poola/Polija/Lenkija),
Tel: +48 22 24 60 900

Deutschland

Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

Portugal

Genzyme Portugal S.A.,
Tel: +351 21 422 0100

Ελλάδα/Κύπρος

Genzyme Hellas Ltd. (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 99 49 270

România

Genzyme CEE GmbH- Reprezentanța pentru
România
Tel: +40 21 243 42 28

España

Genzyme, S.A.,
Tel: +34 91 6591670

United Kingdom/Ireland

Genzyme Therapeutics Ltd.(United
Kingdom)
Tel: +44 1865 405200

France

Genzyme S.A.S.,
Tél: + 33 (0) 825 825 863

Italia/Malta

Genzyme Srl (Italia/Italja),
Tel: +39 059 349811

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις 04/2010

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «Εξαιρετικών Περιστάσεων»
Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης
πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό
στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα
ενημερώνεται αναλόγως

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu/> υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σε σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Κάθε φιαλίδιο Aldurazyme προορίζεται για μια μόνο χρήση. Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιωθεί με 9 mg/ml (0,9 %) διαλύματος έγχυσης χλωριούχου νατρίου υπό άσηπτο τεχνική. Η χορήγηση του διαλύματος αραιωμένου Aldurazyme στους ασθενείς συνιστάται να πραγματοποιείται με σετ έγχυσης εξοπλισμένο με εν σειρά φίλτρο των 0,2 μm.

Από άποψη μικροβιολογικής ασφαλείας, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η φύλαξη κατά τη χρήση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2 °C- 8 °C, υπό την προϋπόθεση ότι η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και εγκεκριμένες ασηπτικές συνθήκες.

Το Aldurazyme δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στην ίδια έγχυση.

Προετοιμασία του Διαλύματος Έγχυσης Aldurazyme (Χρησιμοποιείτε Άσηπτο Τεχνική)

- Προσδιορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που θα αραιωθούν, με βάση το βάρος του κάθε ασθενούς και απομακρύνετε τα απαιτούμενα φιαλίδια από το ψυγείο 20 λεπτά νωρίτερα ώστε να τους επιτρέψετε να αποκτήσουν θερμοκρασία δωματίου (χαμηλότερη των 30°C).
- Πριν από την αραιώση, επιθεωρήστε οπτικά κάθε φιαλίδιο για τυχόν σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Το διαυγές-ελαφρώς ιριδίζων ή άχρωμο-υποκίτρινο διάλυμα δεν θα πρέπει να περιέχει ορατά σωματίδια. Μη χρησιμοποιείτε φιαλίδια που εμφανίζουν σωματίδια ή αποχρωματισμό.
- Προσδιορίστε το συνολικό όγκο προς έγχυση, με βάση το βάρος του κάθε ασθενούς, είτε στα 100 ml (αν το σωματικό βάρος είναι μικρότερο από ή ίσο με 20 kg) ή στα 250 ml (αν το σωματικό βάρος είναι μεγαλύτερο από 20 kg) διαλύματος έγχυσης χλωριούχου νατρίου (9 mg/ml - 0,9 %).
- Αποσύρετε από τον ασκό έγχυσης και απορρίψτε όγκο διαλύματος έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ίσο με τον συνολικό όγκο Aldurazyme που θα προστεθεί.
- Αποσύρετε τον απαιτούμενο όγκο από τα φιαλίδια του Aldurazyme και συνδυάστε τους όγκους που αποσύρατε.
- Προσθέστε τους συνδυασμένους όγκους Aldurazyme στο διάλυμα έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %).
- Αναμείξτε το διάλυμα έγχυσης προσεχτικά.
- Πριν από τη χρήση, επιθεωρήστε προσεχτικά το διάλυμα για τυχόν σωματιδιακή ύλη. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο τα διαυγή, άχρωμα διαλύματα χωρίς ορατά σωματίδια.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.