

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).

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις:

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

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.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση Aldurazyme είναι 100 U/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη μία φορά κάθε εβδομάδα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηλικιωμένα άτομα

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.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

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

Το Aldurazyme πρέπει να χορηγείται 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.

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 κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται το Aldurazyme ενδέχεται να αναπτύξουν αντιδράσεις σχετιζόμενες 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 ανώτερου αναπνευστικού συστήματος έχουν αναφερθεί σοβαρές ΑΣΕ 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 επειγουσών 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 Jarodinas, 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 παραγράφους 4.3 και 4.8).

Στις κλινικές μελέτες οι ΑΣΕ συνήθως αντιμετωπίστηκαν με μείωση του ρυθμού έγχυσης και με (προ-) θεραπεία με τη χορήγηση αντιισταμινικών 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 αντιισταμινικά ή/και αντιυπερρετικά) 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.

Έκδοχα

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 δίαιτα 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

Εγκυμοσύνη

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.

Θηλασμός

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.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις της Iaronidase στη γονιμότητα. Τα προκλινικά δεδομένα δεν απεκάλυψαν κάποιο σημαντικό ανεπιθύμητο εύρημα (βλέπε παράγραφο 5.3).

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

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

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. Η εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος αναφορικά με τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση απεκάλυψε αναφορά κυάνωσης, υποξίας, ταχύπνοιας, πυρεξίας, έμετου, ριγών και ερυθήματος και μερικές από αυτές τις αντιδράσεις ήταν σοβαρές.

Περιγραφή ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

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 $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Λόγω του μικρού πληθυσμού ασθενών, μια ΑΕΦ που αναφέρθηκε σε έναν ασθενή ταξινομείται ως συχνή.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αναφυλακτική αντίδραση	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Ανησυχία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Παραισθησία, ζάλη	
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	Υπόταση, ωχρότητα, περιφερική ψυχρότητα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Αναπνευστική δυσχέρεια, δύσπνοια, βήχας	Κυάνωση, υποξία, ταχύπνοια, βρογχόσπασμος, αναπνευστική ανακοπή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία, κοιλιακό άλγος	Έμετος, διάρροια	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Αγγειονευρωτικό οίδημα, πρήξιμο προσώπου, κνίδωση, κνησμός, κρύος ιδρώτας, αλωπεκία, υπερίδρωση	Ερύθημα, οίδημα προσώπου, οίδημα λάρυγγα, περιφερικό οίδημα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθροπάθεια, αρθραλγία, οσφυαλγία, πόνος στα άκρα	Μυοσκελετικό άλγος	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, αντίδραση στη θέση έγχυσης	Ρίγη, αίσθηση θερμού, αίσθηση ψυχρού, κόπωση, νόσος τύπου γρίπης	Εξαγγείωση
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη θερμοκρασία σώματος, μειωμένος κορεσμός οξυγόνου	

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.

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. παράγραφο 4.4).

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 ήπιες έως μέτριες σοβαρότητας.

MedDRA Ομάδα συστήματος Οργάνων	MedDRA Προτιμώμενος Όρος	Συχνότητα εμφάνισης
Καρδιακές διαταραχές	ταχυκαρδία	Πολύ συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρεξία	Πολύ συχνή
	ρίγη	Πολύ συχνή
Παρακλινικές εξετάσεις	αυξημένη πίεση αίματος	Πολύ συχνή
	μειωμένος κορεσμός οξυγόνου	Πολύ συχνή

Σε μια μελέτη φάσης 4, 33 ασθενείς MPS I 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.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

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 26 ημέρες έναντι 45 ημέρες στους ασθενείς ηλικίας άνω των 5 ετών). Στο τέλος της μελέτης Φάσης 3 (κατά την πρόωμη 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 ανύπαρκτη

ή μειωμένα επίπεδα αντισωμάτων παρουσίασαν ισχυρή μείωση του επιπέδου των γλυκοσαμινογλυκανών (GAG) στα ούρα, ενώ οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα αντισωμάτων παρουσίασαν μεταβλητή μείωση των GAG στα ούρα. Η κλινική σημασία 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.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ένζυμα.
Κωδικός ATC: A16AB05.

Νόσος MPS I

Οι διαταραχές εναπόθεσης βλεννοπολυσακχαριτών οφείλονται στην ανεπάρκεια συγκεκριμένων λυσοσωμικών ενζύμων που απαιτούνται για τον καταβολισμό των γλυκοσαμινογλυκανών (GAGs). Η MPS I είναι μία ετερογενής και πολυσυστηματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την ανεπάρκεια της α-L-iduronidase, μίας λυσοσωμικής υδρολάσης 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.

Μηχανισμός δράσης

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 Iaronidase αποσύρεται ταχύτατα από την κυκλοφορία και προσλαμβάνεται από τα κύτταρα στα λυσοσώματα, συνήθως μέσω των υποδοχέων της φωσφορικής μαννόζης-6.

Η κεκαθαρμένη Iaronidase είναι μία γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος κατά προσέγγιση 83 kDa. Η Iaronidase 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.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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 τυχαιοποιημένη, διπλά 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 Βιαίως 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 βάδισης 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 χορηγείτο το Aldurazyme παρουσίασαν βελτιωμένη αναπνευστική λειτουργία και ικανότητα βάδισης συγκριτικά με την ομάδα του placebo όπως υποδεικνύεται παρακάτω.

Φάση 3, 26 εβδομάδες θεραπείας				
Σε σύγκριση με το placebo				
			τιμή p	Διάστημα εμπιστοσύνης (95 %)
Προβλεπόμενο 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 ανοικτής 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, ΑΗΙ, 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 6-λεπτη δοκιμασία βάρδισης (6-minute walking test – 6MWT), διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων του Aldurazyme. Σε αυτήν την ανοικτή μελέτη 26-εβδομάδων, 33 MPS I 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.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Έπειτα από την ενδοφλέβια χορήγηση της laronidase 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 Iaropidase είναι πρωτεΐνη και αναμένεται να διασπάται μεταβολικά διαμέσου πεπτιδικής υδρόλυσης. Κατά συνέπεια, η εξασθενημένη ηπατική λειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της Iaropidase κατά κλινικά σημαντικό τρόπο. Η νεφρική αποβολή της Iaropidase 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 τοξικότητας 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

Ελλείψει 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 μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Μεγέθη συσκευασίας: 1, 10 και 25 φιαλίδια.

Μπορεί να μην 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 αραίωση, 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 %).
- 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 φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/253/001-003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Ιουνίου 2003

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 10 Ιουνίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ
ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ
ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ 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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. 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,
Υδωρ για ενέσιμα

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 χρήσης 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

Τυχόν μη χρησιμοποιημένο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:
Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/253/001 1 Φιαλίδιο
EU/1/03/253/002 10 Φιαλίδια
EU/1/03/253/003 25 Φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

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.
Iaronidase
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης 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

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

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, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Aldurazyme και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Aldurazyme
3. Πώς χορηγείται το Aldurazyme
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Aldurazyme
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Aldurazyme και ποια είναι η χρήση 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 πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Aldurazyme

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Aldurazyme

Σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη laronidase ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Aldurazyme. Εάν αντιμετωπίζετε θεραπευτικά με Aldurazyme, ενδέχεται να αναπτύξετε 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 Ανεπιθύμητες Ενέργειες"). 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 εάν έχετε προηγούμενο ιστορικό απόφραξης του άνω αεραγωγού σχετιζόμενης με την MPS I.

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

Άλλα φάρμακα και Aldurazyme

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα που περιέχουν χλωροκίνη ή προκαΐνη λόγω του πιθανού κινδύνου μείωσης της δράσης του Aldurazyme.

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

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Aldurazyme σε έγκυες γυναίκες. Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Aldurazyme κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Δεν είναι γνωστό αν το Aldurazyme απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνιστάται η διακοπή της γαλουχίας κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Aldurazyme.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του Aldurazyme στη γονιμότητα.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

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

Το Aldurazyme περιέχει νάτριο

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

3. Πώς χορηγείται 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.

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Εάν παραλείψετε μια έγχυση Aldurazyme

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

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Aldurazyme από την απαιτούμενη

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας Aldurazyme.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο 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, θα πρέπει να **επικοινωνήσετε αμέσως με τον 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. Ωστόσο, σοβαρή συστηματική αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση) παρατηρήθηκε σε ασθενείς κατά τη διάρκεια ή σε διάστημα έως 3 ωρών μετά από τις εγχύσεις του Aldurazyme. Ορισμένα από τα συμπτώματα αυτής της σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης ήταν απειλητικά για τη ζωή και περιελάμβαναν την πολύ σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή, το πρήξιμο στον λαιμό, τη χαμηλή αρτηριακή πίεση και τα χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στον οργανισμό. 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 (απόφραξη αεραγωγού), της αναπνευστικής ανακοπής και του οιδήματος του προσώπου. Η συχνότητα εμφάνισης βρογχόσπασμου και αναπνευστικής ανακοπής είναι άγνωστη. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (αναφυλακτική αντίδραση) και πρηξίματος του προσώπου θεωρείται συχνή και μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα.

Πολύ συχνά συμπτώματα (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα), τα οποία δεν ήταν σοβαρά, περιλαμβάνουν τον πονοκέφαλο, τη ναυτία, τον κοιλιακό πόνο, το εξάνθημα, την αρθροπάθεια, την αρθραλγία, την οσφυαλγία, τον πόνο στα άνω ή κάτω άκρα, την έξαψη, τον πυρετό, τα ρίγη, τον αυξημένο καρδιακό ρυθμό, την αυξημένη αρτηριακή πίεση και την αντίδραση στο σημείο έγχυσης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τις εξής:

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- αυξημένη θερμοκρασία σώματος
- φαγούρα
- ζάλη
- βήχας
- αναπνευστική δυσχέρεια
- έμετος
- διάρροια
- πρήξιμο του λαιμού
- εξάνθημα
- κνησμός
- απώλεια μαλλιών
- κρύος ιδρώτας, έντονη εφίδρωση
- μυϊκοί πόνοι
- ωχρότητα
- κρύα χέρια ή πόδια
- αίσθηση θερμού, αίσθηση ψυχρού
- κόπωση
- γριπώδης συνδρομή
- ανησυχία

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- 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
- οίδημα των άνω και/ή των κάτω άκρων

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Aldurazyme

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη ανοιγμένα φιαλίδια:

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

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Aldurazyme

- Η δραστική 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, ύδωρ για ενέσιμα.

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: 1, 10 και 25 φιαλίδια ανά συσκευασία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

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

Nederland
Genzyme Europe 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
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Sverige

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

Italia

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

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**Άλλες πηγές πληροφοριών**

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της 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 γλωριούχου νατρίου με άσηπτη 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 Άσηπτη 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.