

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aldurazyme 100 U/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 100 U (ca. 0,58 mg) laronidase.

Elke flacon van 5 ml bevat 500 U laronidase.

De activiteitsseenheid (U) is gedefinieerd als de hydrolyse van één micromol substraat (4-MUI) per minuut.

Laronidase is een recombinante vorm van humaan α -L-iduronidase en wordt geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie met behulp van een kweek van Chinese Hamster-Ovariumcellen (CHO-cellen).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke flacon van 5 ml bevat 1,29 mmol natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Een heldere tot iets troebele, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aldurazyme is geïndiceerd voor langdurige enzymsubstitutietherapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van mucopolysaccharidose I (MPS I; α -L-iduronidasedeficiëntie) ter behandeling van de niet-neurologische manifestaties van de ziekte (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Op een behandeling met Aldurazyme moet toezicht worden gehouden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met MPS I of andere erfelijke stofwisselingsziekten. Aldurazyme dient te worden toegediend in een geschikte klinische omgeving waar reanimatieapparatuur voor geval van nood binnen handbereik is.

Dosering

De aanbevolen dosis Aldurazyme is 100 U/kg lichaamsgewicht eenmaal per week.

Pediatrische patiënten

Er is geen aanpassing van de dosis nodig voor pediatrische patiënten.

Oudere patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Aldurazyme bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld en voor deze patiënten kan geen doseerschema worden aanbevolen.

Nier- en leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van Aldurazyme bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is niet beoordeeld en voor dergelijke patiënten kan geen doseerschema worden aanbevolen.

Wijze van toediening

Aldurazyme wordt als intraveneuze infusie toegediend.

De initiële infusiesnelheid van 2 U/kg/uur mag om de vijftien minuten stapsgewijs worden verhoogd, als dit wordt verdragen, tot maximaal 43 U/kg/uur. De totale hoeveelheid dient in ca. 3-4 uur te worden toegediend. Voor informatie over voorbehandeling, zie rubriek 4.4.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Thuisinfusie

Infusie van Aldurazyme thuis kan worden overwogen voor patiënten die hun infusies goed verdragen en gedurende een paar maanden geen voorgeschiedenis hebben van matige of ernstige IAR's. De beslissing om bij een patiënt thuisinfusie toe te passen, moet worden genomen na beoordeling en aanbeveling door de behandelend arts.

De infrastructuur, middelen en procedures voor thuisinfusie, inclusief training, moeten worden vastgesteld en beschikbaar zijn voor de zorgverlener. Thuisinfusie moet worden gecontroleerd door een zorgverlener die altijd beschikbaar moet zijn tijdens de thuisinfusie en gedurende een bepaalde tijd na de infusie. De behandelend arts en/of verpleegkundige moeten de juiste informatie geven aan de patiënt en/of zorgverlener voordat de thuisinfusie wordt gestart.

De dosis en infusiesnelheid moeten constant blijven terwijl de patiënt thuis is en mogen niet worden gewijzigd zonder toezicht van een zorgverlener.

Indien de patiënt tijdens de thuisinfusie bijwerkingen ondervindt, dient het infusieproces onmiddellijk te worden gestopt, waarna passende medische behandeling dient te worden gestart (zie rubriek 4.4). Daaropvolgende infusies moeten mogelijk plaatsvinden in een ziekenhuis of in een gepaste omgeving voor poliklinische zorg totdat een dergelijke bijwerking niet langer aanwezig is.

4.3 Contra-indicaties

Ernstige overgevoeligheid (bijv. een anafylactische reactie) voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheidsreacties (met inbegrip van anafylaxie)

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gemeld bij patiënten die met Aldurazyme zijn behandeld (zie rubriek 4.8). Sommige van deze reacties waren levensbedreigend en omvatten ademstilstand, stridor, obstructieve luchtwegaandoening, hypoxie, hypotensie, bradycardie en urticaria.

Passende medische ondersteunende maatregelen, waaronder cardiopulmonale reanimatieapparatuur, moeten direct beschikbaar zijn wanneer Aldurazyme wordt toegediend.

Als anafylaxie of andere ernstige overgevoeligheidsreacties optreden, moet de infusie van Aldurazyme onmiddellijk worden gestaakt. Voorzichtigheid is geboden als epinefrine wordt overwogen voor gebruik bij patiënten met MPS I, vanwege de verhoogde prevalentie van coronaire hartziekte bij deze patiënten. Bij patiënten met ernstige overgevoeligheid kan een desensibilisatieprocedure voor

Aldurazyme worden overwogen. Als besloten wordt om het product opnieuw toe te dienen, moet uiterst voorzichtig te werk worden gegaan en moeten passende reanimatiemaatregelen beschikbaar zijn.

Indien lichte of matige overgevoeligheidsreacties optreden, kan de infusiesnelheid worden vertraagd of tijdelijk worden stopgezet.

Zodra een patiënt de infusie verdraagt, kan de dosis worden verhoogd om de goedgekeurde dosis te bereiken.

Infusiegerelateerde bijwerkingen (IAR's - *infusion-associated reactions*)

IAR's, die worden omschreven als elke bijwerking die optreedt tijdens de infusie of vóór het einde van de dag waarop de infusie is gegeven werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met Aldurazyme (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een acute onderliggende ziekte ten tijde van de infusie van Aldurazyme lijken een groter risico te lopen op IAR's. Vóór de toediening van Aldurazyme moet de klinische status van de patiënt zorgvuldig in overweging worden genomen.

Bij de eerste toediening van Aldurazyme of bij hertoediening na onderbreking van de behandeling wordt aanbevolen om patiënten ongeveer 60 minuten vóór het begin van de infusie geneesmiddelen (antihistaminica en/of antipyretica) toe te dienen, om het mogelijke optreden van IAR's tot een minimum te beperken. Indien klinisch geïndiceerd moet de toediening van medicijnen vóór de behandeling met daaropvolgende infusies met Aldurazyme worden overwogen. Aangezien er weinig ervaring is met hervatting van de behandeling na langdurige onderbreking, is voorzichtigheid geboden wegens het theoretisch verhoogde risico op overgevoeligheidsreacties na onderbreking van de behandeling.

Ernstige infusiegerelateerde reacties zijn gerapporteerd bij patiënten met een vooraf bestaande ernstige onderliggende aandoening van de bovenste luchtwegen en daarom dienen met name deze patiënten nauwlettend in de gaten te worden gehouden en alleen een infusie met Aldurazyme te krijgen in een geschikte klinische omgeving waar reanimatieapparatuur voor het uitvoeren van medische noodsituaties binnen handbereik is.

In het geval van één ernstige infusiegerelateerde bijwerking dient de infusie te worden gestopt tot de symptomen zijn verdwenen en dient symptomatische behandeling (bijv. met antihistamines en antipyretica/ontstekingsremmers) worden overwogen. De voordelen en risico's van het opnieuw toedienen van Aldurazyme na ernstige IAR's moeten worden overwogen. De infusie kan worden hervat met een infusiesnelheid die de helft tot een kwart is van de infusiesnelheid waarbij de bijwerking optrad.

In het geval van een recidiverende, matige infusiegerelateerde bijwerking of een provocatie na één ernstige infusiegerelateerde bijwerking dient een voorbehandeling (antihistamines en antipyretica/ontstekingsremmers en/of corticosteroïden) te worden overwogen alsook een verlaging van de infusiesnelheid tot de helft tot een kwart van de infusiesnelheid waarbij de bijwerking optrad.

In geval van een milde of matige infusiegerelateerde bijwerking, moet symptomatische behandeling (bijv. met antihistamines en antipyretica/ontstekingsremmers) worden overwogen en/of een verlaging van de infusiesnelheid tot de helft van de infusiesnelheid waarbij de reactie optrad.

Zodra een patiënt de infusie verdraagt, kan de dosis worden verhoogd om de goedgekeurde dosis te bereiken.

Immunogeniciteit

Op basis van het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische fase 3-onderzoek wordt verwacht dat bijna alle patiënten IgG-antilichamen tegen laronidase ontwikkelen, meestal binnen 3 maanden na aanvang van de behandeling.

Zoals bij elk intraveneus eiwitgeneesmiddel kunnen ernstige allergische overgevoeligheidsreacties optreden.

IAR's en overgevoeligheidsreacties kunnen onafhankelijk van de ontwikkeling van antilichamen tegen geneesmiddelen (ADA's) optreden.

Patiënten die antilichamen of symptomen van IAR's hebben ontwikkeld, moeten met voorzichtigheid worden behandeld bij de toediening van Aldurazyme (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Patiënten die met Aldurazyme worden behandeld, moeten nauwlettend worden gevolgd en alle gevallen van infusiegeassocieerde reacties, vertraagde reacties en mogelijke immunologische reacties moeten worden gemeld. Antilichaamstatus, inclusief IgG, IgE, neutraliserende antilichamen voor enzymactiviteit of heropname van het enzym, moet regelmatig worden gecontroleerd en gerapporteerd.

In klinische onderzoeken waren IAR's meestal beheersbaar door de infusiesnelheid te vertragen en de patiënt (vooraf) te behandelen met antihistamines en/of antipyretica (paracetamol of ibuprofen), zodat de patiënt de behandeling kon voortzetten.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 30 mg natrium per flacon, overeenkomend met 1,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene en wordt als intraveneuze infusie toegediend in een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing (zie rubriek 6.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Gezien de wijze waarop laronidase wordt gemetaboliseerd, is het onwaarschijnlijk dat door het cytochroom-P450-systeem gemedieerde interacties hiermee zullen plaatsvinden.

Aldurazyme mag niet gelijktijdig met chloroquine of procaïne worden toegediend vanwege de kans op interferentie met de intracellulaire opname van laronidase.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van Aldurazyme bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Aldurazyme mag daarom niet tijdens zwangerschap worden gebruikt, tenzij duidelijk een noodzaak daartoe bestaat.

Borstvoeding

Laronidase wordt mogelijk in melk uitgescheiden. Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over pasgeborenen die via moedermelk aan laronidase zijn blootgesteld, verdient het aanbeveling tijdens een behandeling met Aldurazyme geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van laronidase op de vruchtbaarheid. Preklinische gegevens brachten geen significante nadelige effecten aan het licht (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht veiligheidsprofiel

Het merendeel van de bijwerkingen die tijdens de klinische onderzoeken optraden, werd geclassificeerd als een infusiegerelateerde bijwerking (IAR). Tijdens het fase 3-onderzoek traden dergelijke bijwerkingen op bij 53% van de patiënten (behandeld gedurende maximaal 4 jaar) en bij 35% van de patiënten die deelnamen aan de studie voor patiënten jonger dan 5 jaar (behandeld gedurende maximaal 1 jaar). Sommige van de IAR's waren ernstig van aard. Na verloop van tijd nam het aantal gevallen van deze bijwerkingen af. De meest voorkomende bijwerkingen van Aldurazyme waren: hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn, uitslag, artralgie, rugpijn, pijn in de ledematen, roodheid in het gezicht, pyrexie, reacties rond de plaats van de infusie, verhoogde bloeddruk, afname van de zuurstofverzadiging, tachycardie en rillingen. Uit postmarketingsurveillance van infusiegerelateerde bijwerkingen zijn de bijwerkingen cyanose, hypoxie, tachypnoe, pyrexie, braken, koude rillingen en erytheem gemeld, waarvan enkele ernstig bleken te zijn.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen die tijdens het fase 3-onderzoek en het vervolgonderzoek als gevolg van Aldurazyme zijn beschreven bij in totaal 45 patiënten van 5 jaar en ouder, die maximaal 4 jaar zijn behandeld, staan in de onderstaande tabel vermeld volgens de volgende frequentie categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Gezien de kleine patiëntenpopulatie wordt een bijwerking die slechts bij één patiënt is opgetreden geclassificeerd als vaak.

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen		anafylactische reactie	Overgevoeligheid
Psychische stoornissen		rusteloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	paresthesie, duizeligheid	
Hartaandoeningen		tachycardie	Bradycardie
Bloedvataandoeningen	blozen	hypotensie, bleekheid, perifere koudheid	Hoge bloeddruk
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		ademhalingsproblemen, dyspnoe, hoesten	cyanose, hypoxie, tachypnoe, bronchospasme, ademstilstand, laryngeaal oedeem, ademhalingsfalen, faryngeale zwelling, stridor, obstructieve luchtwegaandoening
Maagdarmsstelselaandoeningen	misselijkheid, buikpijn	braken, diarree	Zwelling van de lippen, gezwollen tong
Huid- en onderhuidaandoeningen	uitslag	angio oedeem, opgezwollen gezicht, urticaria, pruritus, koud zweet, alopecia, hyperhidrosis	erytheem, oedeem in het gezicht
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	artropathie, artralgie, rugpijn, pijn in de ledematen	musculoskeletale pijn	

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pyrexie, reacties rond de plaats van infusie*	rillingen, het plotseling warm/koud krijgen, vermoeidheid, griepachtige ziekte, pijn op de injectieplaats	Extravasatie, perifeer oedeem
Onderzoeken		toename van de lichaamstemperatuur, afname van de zuurstofverzadiging	Geneesmiddelspecifieke antilichamen, neutraliserende antilichamen, verhoogde bloeddruk

* Tijdens klinisch onderzoek en na het in de handel brengen waren de volgende reacties op de infusie/injectieplaats opvallend: zwelling, erytheem, oedeem, ongemak, urticaria, bleekheid, macula en warmte.

Bij één patiënt met een preëxistente luchtwegaandoening trad drie uur na het begin van de infusie (in week 62 van de behandeling) een ernstige bijwerking op bestaande uit urticaria en een luchtwegobstructie waarbij een tracheostomie moest worden uitgevoerd. Deze patiënt testte positief voor IgE.

Bovendien ervoer een aantal patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige MPS I-gerelateerde aandoening van de bovenste luchtwegen en longen ernstige reacties, waaronder bronchospasme, ademhalingsstilstand en gezichtsoedeem (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Bijwerkingen van Aldurazyme die gemeld werden tijdens een fase 2-onderzoek bij een totaal van 20 patiënten van jonger dan 5 jaar die hoofdzakelijk een ernstig fenotype vertoonden en maximaal 12 maanden behandeld werden, worden vermeld in de onderstaande tabel. Bijwerkingen waren licht tot matig van aard.

MedDRA systeem/orgaanklasse	MedDRA voorkeursterm	Frequentie
Hartaandoeningen	tachycardie	zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pyrexia	zeer vaak
	rillingen	zeer vaak
Onderzoeken	verhoging van de bloeddruk	zeer vaak
	afname van de zuurstofverzadiging	zeer vaak

Bij het fase 4-onderzoek werden 33 patiënten met MPS I behandeld met 1 van de volgende 4 doseringen: wekelijks 100 U/kg intraveneus (aanbevolen dosis), wekelijks 200 U/kg intraveneus, om de 2 weken 200 U/kg intraveneus of om de 2 weken 300 U/kg intraveneus. In de groep patiënten die de aanbevolen dosis kreeg toegediend, was het aantal bijwerkingen en infusiegerelateerde bijwerkingen het laagst. Er traden soortgelijke infusiegerelateerde bijwerkingen op als bij andere klinische studies het geval was.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit

Bijna alle patiënten ontwikkelden IgG-antilichamen tegen laronidase. Bij de meeste patiënten trad binnen 3 maanden na het begin van de behandeling seroconversie op; bij patiënten jonger dan 5 jaar oud met een meer ernstig fenotype, trad seroconversie meestal binnen 1 maand op (gemiddeld 26 dagen versus 45 dagen bij patiënten van 5 jaar of ouder). Na afloop van het fase 3-onderzoek (of op het moment dat de patiënt zich vroegtijdig uit de studie terugtrok) konden bij 13/45 patiënten geen antilichamen worden gedetecteerd aan de hand van radio-immunoprecipitatie (RIP) analyses, inclusief 3 patiënten bij wie helemaal geen seroconversie was opgetreden. Bij patiënten met geen of een laag aantal antilichamen werd een aanzienlijke verlaging van de GAG-uitscheiding in de urine vastgesteld, terwijl bij patiënten met hoge antilichaamtiter de afname van de GAG-uitscheiding in de urine wisselend was. Daarnaast werden ook hogere ADA-titers waargenomen bij MPS I-registerpatiënten

met ernstige ziekte. Bij patiënten met aanhoudend hoge ADA-titers werd vaker een minder sterke verlaging van de GAG-uitscheiding in de urine gezien.

In het fase 2- en het fase 3-onderzoek werden 60 patiënten getest op in-vitro neutraliserende effecten. Vier patiënten (drie in het fase 3-onderzoek en één in het fase 2-onderzoek) vertoonden een marginale tot lage in-vitro inhiberende werking op de enzymactiviteit van laronidase, die de klinische werkzaamheid en/of afname van de GAG-waarden in de urine niet leek te beïnvloeden.

Bij patiënten met klinische achteruitgang moet het beoordelen van GAG-uitscheiding in de urine, ADA en neutraliserende antilichamen worden overwogen.

De aanwezigheid van antilichamen was niet consistent gerelateerd aan de incidentie van infusiegerelateerde bijwerkingen, hoewel het optreden van IAR's wel samenviel met de aanmaak van IgG-antilichamen. Klinische onderzoeken en observationele onderzoeken tonen aan dat slechts een klein aantal patiënten positief heeft getest op IgE-antilichamen. De ontwikkeling van IgE-antilichamen kan gepaard gaan met overgevoeligheid of anafylactische reacties.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Onjuiste toediening van laronidase (overdosering en/of hogere infusiesnelheid dan aanbevolen) kan gepaard gaan met bijwerkingen. Een te snelle toediening van laronidase kan leiden tot misselijkheid, buikpijn, hoofdpijn, duizeligheid en dyspneu.

In dergelijke situaties moet, afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt, de infusie onmiddellijk worden gestopt of de infusiesnelheid worden verlaagd. Indien medisch noodzakelijk kan verder ingrijpen geïndiceerd zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: enzymen.
ATC-code: A16AB05.

MPS I-aandoening

Stapelingsziekten van mucopolysacchariden worden veroorzaakt door een tekort aan bepaalde lysosomale enzymen die nodig zijn voor de afbraak van glycosaminoglycanen (GAG's). MPS I is een heterogene, in meerdere systemen optredende aandoening, gekenmerkt door een tekort aan α -L-iduronidase, een lysosomale hydrolase die de hydrolyse van terminale α -L-iduronresiduen van dermatansulfaat en heparansulfaat katalyseert. Verminderde of afwezige activiteit van α -L-iduronidase leidt tot stapeling van GAG's, dermatansulfaat en heparansulfaat in veel soorten cellen en weefsels.

Werkinsmechanisme

Enzymsubstitutietherapie wordt uitgevoerd om te zorgen dat er weer voldoende enzymactiviteit optreedt om het opgehoopte substraat te hydrolyseren en verdere stapeling te voorkomen. Na intraveneuze infusie wordt laronidase snel uit de circulatie verwijderd en door cellen in lysosomen opgenomen, hoogst waarschijnlijk via mannose-6-fosfaatreceptoren.

Gezuiverde laronidase is een glycoproteïne met een molecuulgewicht van ca. 83 kDa. Laronidase bestaat na afsplitsing van de terminale N uit 628 aminozuren. Het molecuul bevat 6 plaatsen met N-bruggen waar wijziging van oligosacchariden plaatsvindt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er werden drie klinische onderzoeken verricht met Aldurazyme om de veiligheid en de werkzaamheid ervan te evalueren. Eén klinisch onderzoek richtte zich voornamelijk op het beoordelen van het effect van Aldurazyme op de systemische manifestaties van MPS I, zoals slecht uithoudingsvermogen, restrictieve longziekten, obstructie van de bovenste luchtwegen, beperkte gewrichtsbewegelijkheid, hepatomegalie en visuele beperkingen. In één onderzoek werden voornamelijk de veiligheid en de farmacokinetische eigenschappen van Aldurazyme geëvalueerd bij patiënten jonger dan 5 jaar, maar enkele werkzaamheidsanalyses werden eveneens uitgevoerd. Het derde onderzoek werd uitgevoerd ter beoordeling van de farmacodynamiek en veiligheid van verschillende doseringen Aldurazyme. Er bestaan op dit moment geen klinische gegevens waaruit blijkt dat Aldurazyme enig positief effect heeft op de neurologische manifestaties van de aandoening.

De veiligheid en werkzaamheid van Aldurazyme zijn onderzocht tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek met 45 patiënten die in leeftijd varieerden van 6 tot 43 jaar. Hoewel patiënten participeerden die het hele ziektespectrum vertegenwoordigden, waren de meeste patiënten van het tussenliggende fenotype, terwijl slechts één patiënt het ernstige fenotype vertoonde. Aan het onderzoek deden patiënten mee met een geforceerde vitale capaciteit (Forced Vital Capacity of FVC) lager dan 80% van de voorspelde waarde en ze moesten 6 minuten kunnen staan en 5 meter kunnen lopen. De patiënten kregen om de week gedurende 26 weken hetzij 100 U Aldurazyme per kg lichaamsgewicht hetzij een placebo toegediend. De primaire eindpunten aangaande werkzaamheid bestonden uit de percentsgewijze verandering in de voorspelde normale FVC en de absolute afstand afgelegd bij de zes-minutenlooptest (6MWT). Alle patiënten participeerden daarna in een niet-blind vervolgonderzoek waarbij ze allen gedurende nog eens 3,5 jaar (182 weken) wekelijks 100 U Aldurazyme per kg lichaamsgewicht kregen toegediend.

Na een behandeling gedurende 26 weken waren bij de met Aldurazyme behandelde patiënten de longfunctie en de loopvaardigheid verbeterd ten opzichte van placebo zoals in de onderstaande tabel is weergegeven.

Fase 3, een behandeling van 26 weken in vergelijking met placebo				
			p-waarde	betrouwbaarheidsinterval (95%)
Percentage voorspelde waarde voor FVC (percentage-punt)	gemiddelde	5,6	-	
	mediaan	3,0	0,009	0,9 - 8,6
6MWT (meter)	gemiddelde	38,1	-	
	mediaan	38,5	0,066	-2,0 - 79,0

Uit de vervolgstudie bleek dat verbetering en/of stabilisatie van deze effecten tot 208 weken aanhield in de Aldurazyme/Aldurazyme-groep en tot 182 weken in de Placebo/Aldurazyme-groep zoals in de onderstaande tabel is weergegeven.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	Na 208 weken	Na 182 weken
Verandering van het gemiddelde t.o.v. het uitgangsniveau vóór behandeling		
Percentage voorspelde waarde voor FVC (%) ¹	-1,2	-3,3
6MWT (meters)	+39,2	+19,4

Apneu/hypopneu-index (AHI)	-4,0	-4,8
Gewrichtsbewegelijkheid van de schouder (graden)	+13,1	+18,3
CHAQ/HAQ invaliditeitsindex ²	-0,43	-0,26

¹ De afname van het percentage voorspelde waarde voor FVC is niet klinisch significant binnen dit tijdsbestek en de absolute longinhoud bleef evenredig toenemen met veranderingen in lengte bij pediatrie patiënten in de groei

² In beide groepen werd de minimale waarde voor een klinisch van belang zijnd verschil (-0,24) overschreden

Van de 26 patiënten met een abnormale leveromvang op uitgangsniveau vóór behandeling, was de omvang van de lever in 22 gevallen (85%) gereduceerd tot normaal aan het eind van het onderzoek. In de eerste 4 weken trad er een snelle afname van de GAG-uitscheiding ($\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinine) in de urine op die aanhield gedurende het verdere verloop van het onderzoek. De GAG-uitscheiding in de urine nam af met 77% in de Placebo/Aldurazyme-groep en met 66% in de Aldurazyme/Aldurazyme-groep. Aan het eind van het onderzoek waren de GAG-waarden in de urine bij een derde van de patiënten (15 van de 45) normaal.

Om de heterogeniteit in de manifestatie van de ziekte over alle patiënten in kaart te brengen, werd een samengesteld eindpunt gebruikt waarbij klinisch significante veranderingen aan de hand van 5 werkzaamheidsvariabelen werden samengevat (percentage voorspelde waarde normale FVC, afgelegde afstand tijdens de 6MWT, gewrichtsbewegelijkheid van de schouder, AHI, en visuele scherpte). De globale respons kwam voor 26 patiënten (58%) neer op een verbetering, bij 10 patiënten (22%) trad geen verandering op, en bij 9 patiënten (20%) werd een verslechtering vastgesteld.

Een fase 2, niet-blind, 1-jarig onderzoek werd uitgevoerd, waarin voornamelijk de veiligheid en de farmacokinetische eigenschappen van Aldurazyme geëvalueerd werden bij 20 patiënten die jonger dan 5 jaar waren op het moment van inschrijving bij het onderzoek (16 patiënten vertoonden een ernstig fenotype en 4 vertoonden het tussenliggende fenotype). De patiënten zouden volgens het onderzoeksschema gedurende in totaal 52 weken infusies van 100 U/kg Aldurazyme per week krijgen. Bij vier patiënten werd de dosis verhoogd tot 200 U/kg tijdens de laatste 26 weken omdat bij hen in week 22 een verhoogde GAG-uitscheiding in de urine werd geconstateerd.

Achttien patiënten voltooiden het onderzoek. Aldurazyme werd voor beide doses goed verdragen. De gemiddelde GAG-waarde nam af met 50% in week 13 en aan het eind van het onderzoek was er een verlaging opgetreden van 61%. Bij voltooiing van het onderzoek werd bij alle patiënten een verkleining van de omvang van de lever vastgesteld en bij 50% (9/18) van de patiënten was sprake van een normale leveromvang. Het aantal patiënten met een milde linker ventriculaire hypertrofie nam af van 53% (10/19) tot 17% (3/18) en de gemiddelde linker ventriculaire massa, afhankelijk van het lichaamsoppervlak, nam af met een Z-score van 0,9 ($n=17$). Een aantal patiënten vertoonde een lengtegroei ($n=7$) en gewichtstoename ($n=3$) ten opzichte van de Z-score voor deze leeftijdsgroep. De jongere patiënten met het ernstige fenotype ($<2,5$ jaar) en alle 4 de patiënten met het tussenliggende fenotype vertoonden een normale geestelijke ontwikkeling terwijl bij de oudere patiënten met het ernstige fenotype sprake was van matige of geen cognitieve vooruitgang.

Er werd een fase 4-onderzoek uitgevoerd ter beoordeling van de farmacodynamische effecten op de GAG-uitscheiding in de urine, de leveromvang en prestaties bij de 6MWT bij verschillende doseringen Aldurazyme. Bij dit 26 weken durende, open-label onderzoek werden 33 patiënten met MPS I behandeld met 1 van 4 verschillende doseringen Aldurazyme: wekelijks 100 U/kg intraveneus (aanbevolen dosis), wekelijks 200 U/kg intraveneus, om de 2 weken 200 U/kg intraveneus of om de 2 weken 300 U/kg intraveneus. Het toedienen van de hogere doses leverde geen significant beter resultaat op ten opzichte van de aanbevolen dosis. De intraveneuze toediening van 200 U/kg om de 2 weken biedt mogelijk een acceptabel alternatief voor patiënten bij wie een wekelijkse infusie problematisch is. Er is echter niet aangetoond dat deze twee doseringen op de lange termijn dezelfde klinische werkzaamheid hebben.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening van laronidase met een infusietijd van 240 minuten en met een dosis van 100 U/kg lichaamsgewicht werden de farmacokinetische gegevens bepaald in de weken 1, 12 en 26.

Parameter	Infusie 1	Infusie 12	Infusie 26
	gemiddelde ± SD	gemiddelde ± SD	gemiddelde ± SD
C_{\max} (U/ml)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
AUC_{∞} (uur•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} (uur)	3,61 ± 0,894	2,02 ± 1,26	1,94 ± 1,09

C_{\max} vertoonde een geleidelijke toename. Het distributievolume nam bij voortgezette behandeling af, mogelijk in verband met antilichaamvorming en/of een afgenomen levervolume. Het farmacokinetische profiel van patiënten die jonger waren dan 5 jaar leek op dat van oudere en minder zwaar getroffen patiënten.

Laronidase is een eiwit en naar verwachting wordt het in de stofwisseling afgebroken door middel van peptidehydrolyse. Daarom wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie op een klinisch significante wijze invloed heeft op de farmacokinetiek van laronidase. Eliminatie van laronidase via de nieren wordt gezien als van ondergeschikt belang (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit. Er worden geen genotoxische of carcinogene effecten verwacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat
Dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacons:
3 jaar

Verdunde oplossingen:

Uit het oogpunt van microbiologische veiligheid dient het product direct te worden gebruikt. Als het niet direct wordt gebruikt, mag het tijdens gebruik niet langer worden bewaard dan 24 uur bij 2°C–8°C, mits verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde, gevalideerde, aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml concentraat voor oplossing in een flacon (type I-glas) met een stop (van gesiliconiseerd chloorbutylrubber) en een afsluiting (aluminium) met flip-off dop (polypropyleen).

Verpakkingsgrootten: 1, 10 en 25 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke flacon met Aldurazyme is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Het concentraat voor oplossing voor infusie moet op aseptische wijze worden verdund met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor intraveneuze infusie. Het verdient aanbeveling de verdunde Aldurazyme-oplossing aan patiënten toe te dienen met een infusieset uitgerust met een geïntegreerd 0.2 µm-filter.

Aldurazyme 100 U/ml concentraat voor oplossing voor infusie gereconstitueerd in 0,9% natriumchloride heeft een osmolaliteit van 415 - 505 mOsm/kg en een pH van 5,2 - 5,9.

Voorbereiding van de infusie met Aldurazyme (steriel te werk gaan)

- Bepaal het aantal te verdunnen flacons op grond van het lichaamsgewicht van de individuele patiënt. Haal ongeveer 20 minuten van tevoren de benodigde flacons uit de koelkast, zodat ze op kamertemperatuur kunnen komen (lager dan 30°C).
- Controleer vóór verdunning elke flacon visueel op vaste deeltjes en verkleuring. De heldere tot iets troebele, kleurloze tot lichtgele oplossing dient vrij van zichtbare deeltjes te zijn. Gebruik geen flacons die deeltjes bevatten of verkleuring vertonen.
- Bepaal de totale hoeveelheid infusievloeistof op grond van het lichaamsgewicht van de individuele patiënt, hetzij 100 ml (als het lichaamsgewicht lager is dan of gelijk aan 20 kg) hetzij 250 ml (als het lichaamsgewicht hoger dan 20 kg is) natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor intraveneuze infusie.
- Haal uit de infusiezak een hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor intraveneuze infusie die gelijk is aan de totale toe te voegen hoeveelheid Aldurazyme, en werp deze weg.
- Haal de benodigde hoeveelheid uit de flacons met Aldurazyme en voeg de daaruit gehaalde hoeveelheden bij elkaar.
- Voeg de bij elkaar gevoegde hoeveelheden Aldurazyme toe aan de natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor intraveneuze infusie.
- Meng de oplossing voor intraveneuze infusie voorzichtig.
- Controleer vóór gebruik de oplossing visueel op vaste deeltjes. Alleen heldere, kleurloze oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 2003

Datum van laatste verlenging: 10 juni 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

BioMarin Pharmaceutical Inc, Galli Drive Facility, 46 Galli Drive, Novato, CA 94949, Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

De gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moet de naam en het adres van de fabrikant verantwoordelijk voor de vrijgave van het betreffende lot vermelden.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2)

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL VOORWAARDEN**

Kernboodschappen van de aanvullende risicobeperkende maatregelen

De handelsvergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar laronidase op de markt wordt gebracht en/of thuisinfusie is toegestaan, alle zorgverleners (*Healthcare Professionals*, HCP's) die naar verwachting laronidase voorschrijven, verstrekken, toedienen, toegang hebben tot/ontvangen van de volgende educatieve gids die moet worden verspreid volgens lokale vereisten/nationaal gezondheidssysteem:

- Thuisinfusiegids voor HCP

Daarnaast zal de volgende educatieve gids worden verspreid onder de patiënten/verzorgers door hun behandelend/voorschrijvend arts die het materiaal van de vergunninghouder heeft ontvangen:

- Thuisinfusiegids voor patiënt/verzorger inclusief een infusiedagboek

Educatief materiaal voor zorgverleners: Thuisinfusiegids voor HCP

De HCP-gids bevat de volgende belangrijke veiligheidsinformatie om de HCP's te ondersteunen bij de behandeling van patiënten die thuis laronidase krijgen.

Informatie voor HCP's die laronidase voorschrijven:

- Criteria om geschiktheid voor thuisinfusie te bepalen
- Vereisten voor en organisatie van de thuisinfusie, waaronder apparatuur, voorbehandeling en noodbehandelingen

Informatie voor HCP's die laronidase toedienen:

- Medische beoordeling van de patiënt voorafgaand aan toediening van het infuus thuis
- Vereisten voor en organisatie van de thuisinfusie, waaronder apparatuur, voorbehandeling en noodbehandelingen
- Details over de bereiding en toediening van laronidase, waaronder alle stappen van bereiding, reconstitutie, verdunning en toediening
- Informatie over tekenen en symptomen in verband met infuusgerelateerde reacties en aanbevolen acties voor de behandeling van bijwerkingen van het geneesmiddel (adverse drug reactions, ADR's) wanneer er symptomen optreden

Voorlichtingsmateriaal voor patiënten: Thuisinfusiegids voor patiënt/verzorger inclusief een infusiedagboek

De gids voor patiënten/verzorgers bevat de volgende belangrijke veiligheidsinformatie:

- Informatie over het risico op overgevoeligheidsreacties, waaronder de tekenen en symptomen van overgevoeligheid en de aanbevolen acties wanneer er symptomen optreden

Een infusiedagboek dat kan worden gebruikt om de infusies te noteren en alle productgerelateerde Infusiegerelateerde Reacties (*Infusion-Associated Reactions*, IAR's) te documenteren, waaronder allergische overgevoeligheidsreacties vóór, tijdens of na het infuus.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (1 FLACON, 10 FLACONS, 25 FLACONS)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aldurazyme 100 U/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Laronidase

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

1 ml bevat 100 U laronidase.
Elke flacon van 5 ml bevat 500 U laronidase.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Natriumchloride,
Monobasisch natriumfosfaat monohydraat,
Dibasisch natriumfosfaat heptahydraat,
Polysorbaat 80,
Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 flacon met concentraat voor oplossing voor infusie.
10 flacons met concentraat voor oplossing voor infusie.
25 flacons met concentraat voor oplossing voor infusie.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikte oplossing moet worden weggeworpen.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vergunninghouder:
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/253/001 1 Flacon
EU/1/03/253/002 10 Flacons
EU/1/03/253/003 25 Flacons

13. PARTIJNUMMER

Batch:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Aldurazyme 100 U/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Laronidase
Intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Batch:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

Bewaren bij 2°C – 8°C.

Sanofi B.V. - NL

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Aldurazyme, 100 U/ml, concentraat voor oplossing voor infusie Laronidase

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
 - Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Aldurazyme en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Aldurazyme en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Aldurazyme wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met de ziekte MPS I (mucopolysaccharidose type I). Het wordt toegediend om de niet-neurologische manifestaties van de ziekte te behandelen.

Mensen met MPS I hebben géén ofwel een laag gehalte van het enzym α -L-iduronidase, dat bepaalde stoffen (glycosaminoglycanen) in het lichaam afbreekt. Het gevolg hiervan is dat deze stoffen niet ofwel niet voldoende door het lichaam worden afgebroken en verwerkt. Ze hopen zich op in vele weefsels van het lichaam en veroorzaken zodoende de symptomen van MPS I.

Aldurazyme is een kunstmatig enzym dat laronidase wordt genoemd; het kan het natuurlijke enzym dat ontbreekt bij patiënten met MPS I vervangen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als behandeling met Aldurazyme leidt tot:

- Allergische reacties, waaronder een ernstige allergische reactie (anafylaxie) – zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”. Sommige van deze reacties kunnen levensbedreigend zijn. Klachten kunnen zijn: ademstilstand/ademnood (onvermogen van de longen om goed te werken), hoog ademhalingsgeluid (stridor) en andere stoornissen door belemmering van de luchtwegen, snelle ademhaling, overmatige samentrekking van de luchtwegspieren waardoor ademhalingsmoeilijkheden ontstaan (bronchospasme), gebrek aan zuurstof in de lichaamswefsels (hypoxie), lage bloeddruk, trage hartslag, of jeukende huiduitslag (urticaria).

- Infusiegerelateerde reacties, d.w.z. elke bijwerking die optreedt tijdens de infusie of vóór het einde van de dag waarop de infusie is gegeven zie 4 “Mogelijke bijwerkingen” hieronder voor de klachten.

Als dergelijke reacties optreden, moet de toediening van Aldurazyme-infusies onmiddellijk worden gestaakt en zal de arts met een gepaste behandeling beginnen.

Deze reacties kunnen bijzonder ernstig zijn als u reeds lijdt aan een aan MPS I gerelateerde obstructie van de bovenste luchtwegen.

Eventueel krijgt u aanvullende medicijnen om allergische reacties te voorkomen, zoals antihistamines, medicijnen om koorts te verlagen (bijv. paracetamol) en/of medicijnen die allergische reacties minder erg maken (corticosteroïden).

Uw arts zal ook beslissen of u Aldurazyme mag blijven krijgen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Licht uw arts in als u geneesmiddelen gebruikt die chloroquine of procaïne bevatten, aangezien deze middelen de werkzaamheid van Aldurazyme zouden kunnen verminderen.

Gebruikt u naast Aldurazyme nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Er is niet voldoende ervaring opgedaan met het gebruik van Aldurazyme bij zwangere vrouwen.

Aldurazyme mag niet tijdens zwangerschap worden toegediend, tenzij duidelijk een noodzaak daartoe bestaat.

Het is onbekend of Aldurazyme in moedermelk verschijnt. Het verdient aanbeveling tijdens een behandeling met Aldurazyme geen borstvoeding te geven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Aldurazyme op de vruchtbaarheid.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Aldurazyme bevat natrium

Dit middel bevat 30 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per flacon. Dit komt overeen met 1,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruiksaanwijzing – verdunning en toediening

Het concentraat voor oplossing voor infusie moet vóór de toediening worden verdund en dient voor intraveneus gebruik (zie de informatie voor medische beroepskrachten).

Aldurazyme dient te worden toegediend in een geschikte klinische omgeving waar reanimatieapparatuur voor het aanpakken van medische noodsituaties binnen handbereik is.

Thuisinfusie

Uw arts kan overwegen dat u thuis een infusie met Aldurazyme kunt krijgen als het veilig en gemakkelijk is om dit te doen. Als u een bijwerking ondervindt tijdens een infusie met Aldurazyme, kan de medewerker die uw thuisinfusie toedient de infusie stoppen en de juiste medische behandeling starten.

Dosering

De aanbevolen dosis Aldurazyme is 100 U/kg lichaamsgewicht eenmaal per week als intraveneuze infusie. De initiële infusiesnelheid van 2 U/kg/uur mag om de vijftien minuten geleidelijk worden verhoogd, als dit wordt verdragen, tot maximaal 43 U/kg/uur. De totale hoeveelheid dient in ca. 3-4 uur te worden toegediend.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Hebt u een Aldurazyme-infusie gemist?

Als u een infusie met Aldurazyme heeft overgeslagen, neem dan contact op met de arts.

Is er meer Aldurazyme toegediend dan nodig is?

Als de toegediende dosis Aldurazyme te hoog is of als de infusie te snel verloopt, kunnen bijwerkingen optreden. Een te snel infuus met Aldurazyme kan misselijkheid, buikpijn, hoofdpijn, duizeligheid en ademhalingsmoeilijkheden (dyspneu) veroorzaken. In dergelijke situaties moet het infuus onmiddellijk worden gestopt of moet de infusiesnelheid worden verlaagd. Uw arts zal beslissen of verdere interventie nodig is.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meeste bijwerkingen traden op tijdens de toediening van het geneesmiddel of kort daarna (infusiegerelateerde bijwerkingen). Mocht u een dergelijke bijwerking ondervinden, **dan dient u onmiddellijk uw arts in te lichten**. Het aantal van deze bijwerkingen nam af naarmate de patiënten langer waren behandeld met Aldurazyme. De meeste bijwerkingen waren licht of matig van aard. Er is echter een ernstige systemische allergische reactie (anafylactische reactie) waargenomen bij patiënten binnen 3 uur na infusie met Aldurazyme. Enkele symptomen van een dergelijke ernstige allergische reactie waren levensbedreigend, waaronder zeer moeilijk ademen, gezwollen keel, lage bloeddruk en laag zuurstofgehalte in het lichaam. Een aantal patiënten met een voorgeschiedenis van een ernstige MPS I-gerelateerde aandoening van de bovenste luchtwegen en longen ervoer echter ernstige reacties, waaronder bronchospasme (luchtwegobstructie), ademhalingsstilstand en zwelling van het aangezicht. De frequentie van bronchospasme en ademstilstand is onbekend. Ernstige allergische reactie (anafylactische reactie) en zwelling van aangezicht worden als vaak voorkomend beschouwd en kunnen voorkomen bij 1 op de 10 personen.

Zeer vaak voorkomende, niet ernstige bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 personen) zijn

- hoofdpijn,
- misselijkheid,
- buikpijn,
- uitslag,
- gewrichtsaandoeningen,
- gewrichtspijn,
- rugpijn,
- pijn in armen of benen,
- blozen,
- koorts, rillingen,
- verhoging van de hartslag,
- stijging van de bloeddruk,

- reactie rond de infusieplaats zoals zwelling, roodheid, vochtophoping, ongemak, jeukende huiduitslag, bleke huidskleur, verkleurde huid of een warm gevoel.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Vaak voorkomend (bij 1 op de 10 personen)

- toename van de lichaamstemperatuur
- tintelingen
- duizeligheid
- hoesten
- ademhalingsproblemen
- braken
- diarree
- snel opkomende zwellingen onder de huid in gebieden zoals gezicht, keel, armen en benen, die levensbedreigend kunnen zijn als de zwelling van de keel de luchtwegen blokkeert
- netelroos
- jeuk
- haarverlies
- koud zweet, overmatig zweten
- spierpijn
- bleekheid
- koude handen of voeten
- het plotseling warm of koud krijgen
- vermoeidheid
- griepachtige aandoening
- pijn op de injectieplaats
- rusteloosheid

Niet bekend (hoe vaak deze bijwerkingen voorkomen, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- allergische reacties (overgevoeligheid)
- abnormaal trage hartslag
- verhoogde of abnormaal hoge bloeddruk
- zwelling van het strottenhoofd
- blauwachtige kleur van de huid (door lagere zuurstofniveaus in het bloed)
- snelle ademhaling
- rode huid
- lekkage van het medicijn in het omringend weefsel op de plaats van de injectie, waar het schade kan veroorzaken
- onvermogen van de longen om goed te werken (ademhalingsproblemen)
- zwelling van de keel
- hoge ademhalingsgeluiden
- belemmering van de luchtwegen waardoor de ademhaling wordt bemoeilijkt
- zwelling van de lippen
- zwelling van de tong
- zwelling van met name de enkels en voeten door vochtophoping
- geneesmiddelspecifieke antistof, een bloedeiwit dat wordt aangemaakt als reactie op een geneesmiddel
- antistof die de werking van een geneesmiddel tenietdoet

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende flacons:

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is laronidase. Eén ml van de oplossing in de flacon bevat 100 U laronidase. Elke flacon van 5 ml bevat 500 U laronidase
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, monobasisch natriumfosfaat monohydraat, dibasisch natriumfosfaat heptahydraat, polysorbaat 80, water voor injecties

Hoe ziet Aldurazyme eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Aldurazyme wordt geleverd als een concentraat voor oplossing voor infusie. Het is een heldere tot iets troebele, kleurloze tot lichtgele oplossing.

Verpakkingsgrootte: 1, 10 en 25 flacons per doos. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

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

Ireland

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Elke flacon met Aldurazyme is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Het concentraat voor oplossing voor infusie moet op aseptische wijze worden verdund met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor intraveneuze infusie. Het verdient aanbeveling de verdunde Aldurazyme-oplossing aan patiënten toe te dienen met een infusieset uitgerust met een geïntegreerd 0.2 µm-filter.

Uit het oogpunt van microbiologische veiligheid moet het product direct worden gebruikt. Als het niet direct wordt gebruikt, mag het tijdens gebruik niet langer worden bewaard dan 24 uur bij 2°C– 8°C, mits verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde, gevalideerde, aseptische condities.

Aldurazyme mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen bij dezelfde infusie.

Voorbereiding van de infusie met Aldurazyme (steriel te werk gaan)

- Bepaal het aantal te verdunnen flacons op grond van het lichaamsgewicht van de individuele patiënt. Haal ongeveer 20 minuten van tevoren de benodigde flacons uit de koelkast, zodat ze op kamertemperatuur kunnen komen (lager dan 30°C).
- Controleer vóór verdunning elke flacon visueel op vaste deeltjes en verkleuring. De heldere tot iets troebele, kleurloze tot lichtgele oplossing dient vrij van zichtbare deeltjes te zijn. Gebruik geen flacons die deeltjes bevatten of verkleuring vertonen.
- Bepaal de totale hoeveelheid infusievloeistof op grond van het lichaamsgewicht van de individuele patiënt, hetzij 100 ml (als het lichaamsgewicht lager is dan of gelijk aan 20 kg) hetzij 250 ml (als het lichaamsgewicht hoger dan 20 kg is) natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor intraveneuze infusie.
- Haal uit de infusiezak een hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor intraveneuze infusie die gelijk is aan de totale toe te voegen hoeveelheid Aldurazyme, en werp deze weg.
- Haal de benodigde hoeveelheid uit de flacons met Aldurazyme en voeg de daaruit gehaalde hoeveelheden bij elkaar.
- Voeg de bij elkaar gevoegde hoeveelheden Aldurazyme toe aan de natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor intraveneuze infusie.
- Meng de oplossing voor intraveneuze infusie voorzichtig.

- Controleer vóór gebruik de oplossing visueel op vaste deeltjes. Alleen heldere, kleurloze oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.