

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aldurazyme, 100 U/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze 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 activiteitseenheid (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).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.
Een heldere tot iets troebele, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aldurazyme is geïndiceerd voor langdurige enzym-substitutie therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van mucopolysaccharidose I (MPS I; α -L-iduronidase deficiëntie) ter behandeling van de niet-neurologische manifestaties van de ziekte (zie 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 het aanpakken van medische nood-situaties binnen handbereik is.

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 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 4.4 en voor nadere instructies, zie 6.6.

De veiligheid en werkzaamheid van Aldurazyme bij kinderen jonger dan 5 jaar en bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld en voor deze patiënten kan geen dosering worden aanbevolen.

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

4.3 Contra-indicaties

Ernstige overgevoeligheid (bijv. een anafylactische reactie) voor de werkzame stof of een van de hulpstoffen (zie 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten die behandeld zijn met Aldurazyme kunnen infusiegerelateerde bijwerkingen vertonen, die worden omschreven als elke bijwerking die optreedt tijdens de infusie of vóór het einde van de dag waarop de infusie is gegeven (zie 4.8). Sommige van deze infusiegerelateerde bijwerkingen kunnen ernstig zijn (zie hieronder).

Met Aldurazyme behandelde patiënten dienen nauwlettend in de gaten te worden gehouden en alle gevallen van infusiegerelateerde bijwerkingen, later optredende bijwerkingen en eventuele immunologische reacties dienen te worden gerapporteerd. De situatie aangaande antilichamen dient regelmatig te worden gecontroleerd en er dient regelmatig rapport over te worden uitgebracht.

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 aanpakken van medische nood-situaties binnen handbereik is.

Op grond van het fase-3-onderzoek wordt verwacht dat bij bijna alle patiënten IgG-antilichamen tegen laronidase zullen ontstaan, voornamelijk binnen de eerste 3 maanden na het begin van de behandeling.

Patiënten bij wie antilichamen of infusiegerelateerde bijwerkingen zijn ontstaan, dienen voorzichtig te worden behandeld, als laronidase wordt toegediend (zie 4.3 en 4.8). Tijdens het fase-3-onderzoek konden infusiegerelateerde bijwerkingen gewoonlijk worden behandeld door de infusiesnelheid te verlagen en door de patiënt (vooraf) te behandelen met antihistamines en/of een antipyreticum (paracetamol of ibuprofen), zodat de patiënt met de behandeling kon doorgaan.

Aangezien weinig ervaring is opgedaan met hervatting van de behandeling na een lange onderbreking, dient voorzichtigheid te worden betracht vanwege de theoretisch verhoogde kans op een overgevoeligheidsreactie.

Het verdient aanbeveling dat patiënten de eerste keer dat Aldurazyme wordt toegediend of als de toediening ervan wordt hervat na een onderbreking van de behandeling, ongeveer 60 minuten vóór het begin van de infusie met bepaalde geneesmiddelen (antihistamines en/of antipyretica) worden voorbehandeld om de kans op infusiegerelateerde bijwerkingen zo klein mogelijk te maken. Indien het klinisch geïndiceerd is, moet voorbehandeling met bepaalde geneesmiddelen voorafgaand aan infusies met Aldurazyme worden overwogen.

In het geval van een lichte of matige infusiegerelateerde bijwerking dient een behan-

deling met antihistamines en paracetamol/ibuprofen te worden overwogen en/of verlagening van de infusiesnelheid tot de helft van de infusiesnelheid waarbij de bijwerking optrad. In het geval van één ernstige infusiegerelateerde bijwerking dient de infusie te worden gestopt tot de symptomen zijn verdwenen en dient een behandeling met antihistamines en paracetamol/ibuprofen te 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 paracetamol/ibuprofen en/of corticosteroïden) te worden overwogen alsook een verlagening van de infusiesnelheid tot de helft tot een kwart van de infusiesnelheid waarbij de bijwerking optrad.

Zoals bij elk intraveneus eiwitproduct kunnen ernstige allergische overgevoeligheidsreacties optreden. Als dergelijke reacties optreden, verdient het aanbeveling direct met de toediening van Aldurazyme te stoppen en dient met een gepaste medische behandeling te worden begonnen.

De huidige medische standaarden voor een noodbehandeling dienen in acht te worden genomen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is met het geneesmiddel 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 Zwangerschap en borstvoeding

Er bestaan geen gegevens over het gebruik van Aldurazyme bij zwangere vrouwen. Proefdieronderzoek wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling en postnatale ontwikkeling (zie 5.3). De kans hierop bij mensen is onbekend.

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

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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

Bijwerkingen die tijdens het fase-3-onderzoek als gevolg van Aldurazyme zijn beschreven bij in totaal 45 patiënten die maximaal 12 maanden zijn behandeld, staan in de onderstaande tabel per lichaamssysteem. De bijwerkingen staan genoemd als het percentage patiënten dat de bijwerking ondervond, met het absolute aantal patiënten tussen haakjes. Bijna alle bijwerkingen waren licht tot matig van aard.

Aandoeningen van gewrichten en spieren	arthropathie artralgie	11% (5 patiënten) 9% (4 patiënten)
Maag-darmaandoeningen	buikpijn	7% (3 patiënten)
Lichaam als geheel – algemene aandoeningen	rugpijn	7% (3 patiënten)
Aandoeningen van het centraal en perifeer zenuwstelsel	hoofdpijn	7% (3 patiënten)
Aandoeningen van huid en aanhangsels	rash	9% (4 patiënten)
(Extracardiale) vaataandoeningen	roodheid in gezicht	13% (6 patiënten)

Ca. 32% van deze patiënten ondervond infusiegerelateerde bijwerkingen. Geleidelijk nam het aantal bijwerkingen af. De meeste infusiegerelateerde bijwerkingen waren van geringe intensiteit; de meest optredende bijwerkingen bestonden uit roodheid in het gezicht en hoofdpijn. 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.

Tijdens het fase-1/2-onderzoek trad bij drie patiënten angio-oedeem op.

Omdat tijdens het fase-3-onderzoek bij bijna alle patiënten IgG-antilichamen tegen laronidase ontstonden, wordt verwacht dat bij de meeste patiënten tijdens behandeling seroconversie optreedt. Alle seropositieve patiënten zijn in vitro getest op neutraliserende effecten. Drie patiënten vertoonden in vitro een minieme neutraliserende remmende werking, die geen invloed leek te hebben op de klinische werkzaamheid. Twee van de patiënten bij wie oorspronkelijk IgG-antilichamen tegen laronidase waren ontstaan, vertoonden na een behandeling met Aldurazyme gedurende in totaal 12 maanden geen detecteerbare IgG-antilichamen meer. De aanwezigheid van antilichamen lijkt niet samen te hangen met de incidentie van infusiegerelateerde bijwerkingen. Omdat de aandoening echter zelden optreedt en nog weinig ervaring ermee is opgedaan, staat de invloed van het ontstaan van antilichamen op de veiligheid en werkzaamheid momenteel niet geheel vast. Het voorkomen van IgE-antilichamen is niet volledig onderzocht.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Producten voor het spijsverteringskanaal en de stofwisseling – enzymen. ATC-code: A16AB05.

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, dermataansulfaat en heparaansulfaat in veel soorten cellen en weefsels.

Enzymsubstitutie therapie 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 kD. Laronidase bestaat na afsplitsing van de terminale N uit 628 aminozuren. Het molecuul bevat 6 plaatsen met N-bruggen waar wijziging van oligosacchariden plaatsvindt.

Tijdens de twee met Aldurazyme uitgevoerde klinische onderzoeken zijn voornamelijk de systemische manifestaties van MPS I onderzocht zoals hepatomegalie, stijfheid van gewrichten, restrictieve longziekten, obstructie van de bovenste luchtwegen en oogafwijkingen. Er bestaan geen klinische gegevens waaruit blijkt dat Aldurazyme een 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 die het hele ziektespectrum vertegenwoordigden zijn ingeschreven, waren de meeste patiënten van het middelste fenotype, terwijl slechts één patiënt het ernstige fenotype vertoonde. Er zijn patiënten ingeschreven met een FVC lager dan 80% van de voor hun lichaamslengte voorspelde FVC 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 de werkzaamheid bestonden uit de percentsgewijze verandering in de voorspelde normale geforceerde vitale capaciteit (FVC) en de absolute afstand afgelegd bij de zes-minutenlooptest. Alle patiënten zijn daarna ingeschreven voor een niet-blind vervolgonderzoek waarbij ze allen wekelijks 100 U Aldurazyme per kg lichaamsgewicht kregen toegediend.

Na een behandeling gedurende 26 weken was bij de met Aldurazyme behandelde patiënten de longfunctie met gemiddeld 5,9% verbeterd op grond van de percentsgewijze verandering in de voorspelde FVC vergeleken met placebo. Aangaande loopvaardigheid, die is gemeten met de zes-minutenlooptest, bleek er verandering met de placebogroep een gemiddelde verbetering van 38,1 m te zijn opgetreden.

Na een behandeling gedurende 50 weken tijdens het niet-blinde vervolgonderzoek was er een verdere verbetering in FVC opgetreden. De loopvaardigheid was verder toegenomen, zoals bleek uit een gemiddelde verandering van 42,9 m in vergelijking met de uitgangssituatie bij de zes-minutenlooptest.

	Fase 3, een behandeling van 26 weken In vergelijking met placebo				Vervolg van fase-3-onderzoek, een behandeling van in totaal 50 weken In vergelijking met de uitgangssituatie			
		p-waarde	betrouwbaarheidsinterval (95%)			p-waarde	betrouwbaarheidsinterval (95%)	
FVC (percentagepunt)	gemiddelde	5,9	-		gemiddelde	5,9	0,003	2,52 - 9,28
	mediaan	3,0	0,016	0,8 - 9,2	mediaan	3,4		
zes-minutenlooptest (m)	gemiddelde	38,1	-		gemiddelde	42,9	0,005	16,27 - 69,53
	mediaan	38,5	0,066	-2,0 - 79,0	mediaan	48,0		

Normalisatie van het levervolume trad op bij 80% van de patiënten die in de uitgangssituatie een afwijkend levervolume hadden. In de eerste 4 weken nam de uitscheiding van GAG's via de urine snel af en tijdens de rest van het onderzoek vond verdere snelle afname plaats. In week 50 is een gemiddelde afname van de hoeveelheid via de urine uitgescheiden GAG's met 64,8% geconstateerd.

In de loop van het onderzoek is met de instrumenten gebruikt voor bepaling van de kwaliteit van leven geen significante verbetering geconstateerd. Deze instrumenten zijn niet specifiek aangepast voor patiënten met MPS I. De Apneu-Hypopneu index en de gewrichtsmotiliteit vertoonde geen statistisch significante verbetering bij de intent-to-treat-populatie. Het onderzoek was echter niet geschikt voor bepaling van deze secundaire variabelen en veel patiënten hadden in de uitgangssituatie normale waarden.

5.2 Farmacokinetische gegevens

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 gemiddelde \pm SD	Infusie 12 gemiddelde \pm SD	infusie 26 gemiddelde \pm SD
C_{max} (U/ml)	0,197 \pm 0,052	0,210 \pm 0,079	0,302 \pm 0,089
AUC_{∞} (uur \cdot U/ml)	0,930 \pm 0,214	0,913 \pm 0,445	1,191 \pm 0,451
CL (ml/min/kg)	1,960 \pm 0,495	2,310 \pm 1,130	1,680 \pm 0,763
V_z (l/kg)	0,604 \pm 0,172	0,307 \pm 0,143	0,239 \pm 0,128
V_{ss} (l/kg)	0,440 \pm 0,125	0,252 \pm 0,079	0,217 \pm 0,081
$t_{1/2}$ (uur)	3,610 \pm 0,894	2,020 \pm 1,260	1,940 \pm 1,090

C_{max} vertoonde een geleidelijke toename. Het distributievolume nam bij voortgezette behandeling af, mogelijk in verband met antilichamsvorming en/of een afgenomen levervolume.

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 een klaringsweg van ondergeschikt belang (zie 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van studies 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 behalve met die vermeld in 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacons: 2 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 bij 2°C–8°C (in de koelkast).

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.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Elke flacon met Aldurazyme is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Het concentraat voor oplossing voor intraveneuze 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 μ m-filter.

6.7 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.

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.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/03/253/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10 juni 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

22 maart 2005