

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aldurazyme 100 U/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 100 U (приблизително 0,58 mg) ларонидаза (laronidase).

Всеки флакон от 5 ml съдържа 500 U ларонидаза.

Единицата за активност (U) се определя като хидролизата на един микромола от субстрата (4-MUI) за минута.

Ларонидаза представлява рекомбинантна форма на човешка α -L-идуронидаза и се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология с използване на клетъчна култура от яйчник на бозайника китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всеки флакон от 5 ml съдържа 1,29 mmol натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър до леко опалесциращ и безцветен до бледожълт разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Aldurazyme е показан за продължителна ензимозаместваща терапия при пациенти с потвърдена диагноза Мукополизахаридоза I (MPS I; α -L-идуронидазна недостатъчност) за лечение на неврологичните прояви на заболяването (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aldurazyme трябва да се извършва под наблюдението на лекар, който има опит с MPS I или с други наследствени метаболитни заболявания. Прилагането на Aldurazyme трябва да се извършва при подходящи клинични условия, с наличие на реанимационна апаратура готовност за овладяване на спешни медицински състояния.

Дозировка

Препоръчваният дозов режим на Aldurazyme е 100 U/kg телесно тегло, прилагани веднъж седмично под формата на интравенозна инфузия.

Педиатрична популация

Не се налага корекция на дозата за педиатричната популация.

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на Aldurazyme при пациенти по-възрастни от 65 години не е установена и за тези пациенти не може да се препоръча дозов режим.

Бъбречни и чернодробни нарушения

Безопасността и ефикасността на Aldurazume при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност не е оценявана и за тези пациенти не може да се препоръча дозов режим.

Начин на приложение

Aldurazume трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия.

Началната скорост на инфузията от 2 U/kg/h може да се увеличава постепенно на всеки петнадесет минути, ако се понася добре, до достигане на максимална скорост от 43 U/kg/h. Вливането на целия обем трябва да стане за около 3-4 часа. За информация относно премедикацията вижте точка 4.4.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Инфузия в домашни условия

Инфузията на Aldurazume в домашни условия може да се обмисли при пациенти, които понасят добре инфузиите си и нямат анамнеза за умерени или тежки НЛР в продължение на няколко месеца. Решението пациентът да премине към инфузия в домашни условия трябва да се вземе след оценка и по препоръка на лекуващия лекар.

Условията за поставяне на инфузия в домашни условия, ресурсите и процедурите, включително обучението, трябва да бъдат установени и на разположение на медицинския специалист. Инфузията в домашни условия трябва да се контролира от медицински специалист, който трябва да е винаги на разположение по време на инфузията в домашни условия и за определено време след инфузията. Лекуващият лекар и/или медицинската сестра трябва да предоставят подходяща информация на пациента и/или на лицето, което се грижи за него, преди започване на инфузията в домашни условия.

Дозата и скоростта на инфузията трябва да останат постоянни по време на инфузията в домашни условия и да не се променят без наблюдение от страна на медицински специалист.

Ако пациентът получи нежелани реакции по време на инфузията в домашни условия, процесът на инфузия трябва да се спре незабавно и да се започне подходящо медицинско лечение (вж. точка 4.4). Може да се наложи следващите инфузии да се извършват в болница или в подходящо заведение за амбулаторно лечение, докато повече такива нежелани реакции не се появяват.

4.3 Противопоказания

Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия)

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, са съобщавани при пациенти, лекувани с Aldurazume (вж. точка 4.8). Някои от тези реакции са животозастрашаващи и включват респираторна недостатъчност/дистрес, стридор, обструктивно нарушение на дихателните пътища, хипоксия, хипотония, брадикардия и уртикария.

Когато се прилага Aldurazume, трябва да има на разположение подходящи мерки за медицинска помощ, включително апаратура за кардиопулмонална реанимация.

Ако възникнат анафилаксия или други тежки реакции на свръхчувствителност, инфузията на Aldurazyme трябва незабавно да се преустанови. Необходимо е повишено внимание, ако се обмисля употребата на епинефрин при пациенти с MPS I поради повишеното разпространение на коронарна артериална болест при тези пациенти. При пациенти с тежка свръхчувствителност може да се обмисли процедура за десенсибилизация към Aldurazyme. Ако се вземе решение за повторно приложение на продукта, трябва да се подходи изключително внимателно, като се осигурят подходящи мерки за реанимация.

Ако възникнат леки или умерени реакции на свръхчувствителност, скоростта на инфузията може да се намали или инфузията временно да се спре.

След като пациентът има добра поносимост към инфузията, дозата може да се увеличи до достигане на одобрената доза.

Свързани с инфузията реакции (СИР)

При пациенти, лекувани с Aldurazyme, са съобщавани СИР, които се определят като всяко нежелано събитие, проявяващо се по време на инфузията или до края на деня на въвеждане на инфузията (вж. точка 4.8).

Пациентите с остро основно заболяване по време на инфузията на Aldurazyme са изложени на по-голям риск от СИР. Преди прилагането на Aldurazyme трябва внимателно да се оцени клиничният статус на пациента.

При първоначално приложение на Aldurazyme или при повторно приложение след прекъсване на лечението се препоръчва на пациентите да се приложи премедикация (антихистамини и/или антипиретици) приблизително 60 минути преди началото на инфузията, за да се сведе до минимум потенциалната поява на СИР. Ако има клинични показания, трябва да се обмисли прилагането на премедикация преди лечението с последващи инфузии на Aldurazyme. Тъй като има малък опит при възобновяване на лечението след продължително прекъсване, необходимо е повишено внимание поради теоретично повишения риск от реакция на свръхчувствителност след прекъсване на лечението.

Тежки СИР са съобщени при пациенти с предшестващо тежко съпътстващо засягане на горните дихателни пътища и следователно именно тези пациенти следва да останат под стриктно наблюдение и да им бъде инфузиран Aldurazyme в подходящи клинични условия, с непосредствен достъп до реанимационна апаратура за овладяването на спешни медицински състояния.

В случай на единична тежка СИР инфузията трябва да се прекрати до изчезване на симптомите и трябва да се обмисли симптоматично лечение (напр. с антихистамини и антипиретици/противовъзпалителни средства). Инфузията може да бъде възобновена с намаляване скоростта на инфузията до 1/2 - 1/4 от скоростта на инфузията, при която е възникнала реакцията.

В случай на рецидивираща умерено тежка СИР или при повторно започване на лечението след единична тежка СИР, трябва да се обмисли премедикация (антихистамини и антипиретици/противовъзпалителни средства и/или кортикостероиди) и намаляване скоростта на инфузията до 1/2 - 1/4 от скоростта на инфузията, при която е възникнала предишната реакция.

В случай на лека или умерена СИР, трябва да се обмисли симптоматично лечение (напр. с антихистамини и антипиретици/противовъзпалителни средства) и/или намаляване на скоростта на инфузия до половината от скоростта на инфузията, при която реакцията е настъпила.

След като пациентът има добра поносимост към инфузията, дозата може да се увеличи до достигане на одобрената доза.

Имуногенност

Въз основа на рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза 3, почти всички участници се очаква да развият IgG антитела срещу ларонидаза, предимно в рамките на 3 месеца след започване на лечението.

Както при всеки протеинов лекарствен продукт за интравенозно приложение, са възможни тежки реакции на свръхчувствителност от алергичен тип. СИР и реакциите на свръхчувствителност могат да възникнат независимо от развитието на антилекарствени антитела (АЛА).

Пациенти, които са развили антитела или симптоми на СИР, трябва да се лекуват с повишено внимание при прилагане на Aldurazyme (вж. точки 4.3 и 4.8).

Пациентите, лекувани с Aldurazyme, трябва да бъдат внимателно наблюдавани и всички случаи на реакции, свързани с инфузията, реакции от забавен тип и възможни имунологични реакции, трябва да бъдат съобщавани. Статусът по отношение на антителата, включително IgG, IgE, неутрализиращи антитела за ензимна активност или рептейк на ензими, трябва редовно да се проследяват и съобщават.

В клинични проучвания СИР обикновено са били овладени чрез забавяне на скоростта на инфузията и чрез премедикация или лечение на пациента с антихистамини и/или антипиретици (парацетамол или ибупрофен), като по този начин се позволява на пациента да продължи лечението.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 30 mg натрий във всеки флакон, които са еквивалентни на 1,5% от препоръчителния максимален дневен прием на СЗО от 2 g натрий за възрастен и се прилага в 0,9% разтвор на натриев хлорид за интравенозно приложение (вж. точка 6.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Въз основа на метаболизма е малко вероятно ларонидаза да участва в Цитохром Р450 медирано взаимодействия.

Aldurazyme не трябва да се прилага едновременно с хлорохин или прокаин поради потенциалния риск от засягане на вътреклетъчното поемане на ларонидаза.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Aldurazyme при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради това Aldurazyme не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Ларонидаза може да се излъчва с кърмата. Тъй като няма налични данни при новородени, изложени на ларонидаза чрез кърмата, се препоръчва кърменето да се спре по време на лечението с Aldurazyme.

Фертилитет

Липсват клинични данни за ефектите на ларонидаза върху фертилитета. Предклиничните данни не показват значими нежелани ефекти (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко описание на профила на безопасност

Повечето нежелани събития в клиничните изпитвания са класифицирани като свързани с инфузията реакции (СИР), появили се при 53 % от пациентите във Фаза 3 на изпитването (лекувани за не повече от 4 години) и 35 % от пациентите на възраст под 5 (до 1 година лечение). Някои от СИР са били тежки. С течение на времето броят на тези реакции е намалял. Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) са били: главоболие, гадене, болка в корема, обрив, артралгия, болка в гърба, болка в крайниците, зачервяване на лицето, пирексияповишена температура, реакция на мястото на инфузия, повишаване на кръвното налягане, намаляване на кислородното насищане, тахикардия и студени тръпки. От постмаркетинговия опит относно свързаните с инфузията реакции има съобщения за цианоза, хипоксия, тахипнея, пирексия, повръщане, тръпки и еритем, като някои от реакциите са тежки.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

НЛР към Aldurazyme, съобщени по време на клиничното проучване от Фаза 3 и неговото продължение при общо 45 пациента на възраст 5 години и повече, лекувани за период до 4 години, са изброени по-долу чрез следните категории на честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Поради малкия брой пациенти НЛР, докладвана при един пациент, се класифицира като честа.

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		анафилактична реакция	свръхчувствителност
Психични нарушения		безпокойство	
Нарушения на нервната система	главоболие	парестезия, замайване	
Сърдечни нарушения		тахикардия	брадикардия
Съдови нарушения	зачервяване	хипотония, бледност, студени крайници	хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		респираторен дистрес, диспнея, кашлица	цианоза, хипоксия, тахипнея, бронхоспазъм, респираторен арест, оток на ларинкса, дихателна недостатъчност, подуване на фаринкса, стридор, обструктивно нарушение на дихателните пътища,
Стомашно-чревни нарушения	гадене, коремна болка	повръщане, диария	подуване на устните, подут език
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив	ангиоедем, оток на лицето, уртикария, сърбеж, студена пот, алопеция, повишено изпотяване	еритем, оток на лицето,

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артропатия, артралгия, болка в гърба, болка в крайниците	костно-мускулна болка	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия, реакция на мястото на инфузия	тръпки, усещане за горещина, усещане за студ, изтощение, грипоподобно заболяване, болка на мястото на инжектиране	екстравазация, периферен оток
Изследвания		повишена телесна температура, понижена кислородна сатурация	лекарствено специфични антитела, неутрализиращи антитела, повишено кръвно налягане

* По време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит, реакциите на мястото на инфузия/инжектиране включват по-специално: подуване, еритем, оток, дискомфорт, уртикария, побледняване, макули и затопляне.

Един пациент с предхождащо засягане на дихателните пътища е развил тежка реакция три часа след началото на инфузията (на 62-та седмица от лечението), състояща се в уртикария и обструкция на дихателните пътища, наложила трахеостомия. При този пациент тестът за IgE е бил положителен.

В допълнение на това няколко пациента с данни за предхождащо тежко засягане на горните дихателни пътища и белите дробове, свързано с Мукополизахаридоза I, са получили тежки реакции, включващи бронхоспазъм, респираторен арест и оток на лицето (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

НЛР към Aldurazyme, съобщени по време на клиничното изпитване от Фаза 2 при общо 20 пациента на възраст под 5 години и предимно с тежък фенотип, лекувани за период до 12 месеца, са изброени в таблицата по-долу по Системо-органен клас. НЛР са представени като процент пациенти, проявили дадената НЛР, като абсолютният брой пациенти е посочен в скоби.

MedDRA Системо-органна класификация	MedDRA Предпочитан термин	Честота
Сърдечни нарушения	тахикардия	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия	Много чести
	втрисане	Много чести
Изследвания	хипертония	Много чести
	понижена кислородна сатурация	Много чести

При изпитване фаза 4, 33 пациенти с MPS I са получили 1 от 4-те схеми на прилагане: 100 U/kg IV всяка седмица (препоръчваната доза), 200 U/kg IV всяка седмица, 200 U/kg IV всеки 2 седмици; или 300 U/kg IV всеки 2 седмици. При групата, получавала препоръчваната доза, е имало най-малък брой пациенти, които са получили СИР и НЛР. Видът на СИР е бил подобен на тези наблюдавани в други клинични изпитвания.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Имуногенност

Почти всички пациенти развиват IgG антитела срещу ларонидаза. При повечето пациенти сероконверсия настъпва в рамките на 3 месеца от началото на лечението, въпреки че сероконверсията при пациенти на възраст под 5 години с по-тежък фенотип е настъпвала предимно в рамките на 1 месец (средно 26 дни спрямо 45 дни при пациенти на 5 години или повече). До края на проучването Фаза 3 (или по време на ранния период на прекратяване на лечението), 13/45 пациенти не са имали откриваеми чрез радиоимунопреципитация (RIP) антитела, включително 3 пациенти, при които никога не е настъпила сероконверсия. Пациенти с липсващи до ниски нива на антитела са показали силно понижаване на нивото на ГАГ в урината, докато пациенти с високи титри на антитела са показали променливо намаляване на нивата на ГАГ в урината. Клиничната значимост на тези данни е неизвестна, тъй като не е намерена закономерна зависимост между нивата на IgG антителата и крайните точки за клинична ефикасност.

Допълнително 60 пациенти в клиничните изпитвания Фаза 2 и Фаза 3 са били изследвани за неутрализиращи ефекти *in vitro*. Четири пациента (три от Фаза 3 и един от Фаза 2 изпитванията) са демонстрирали гранично до ниско ниво на *in vitro* инхибиране на ензимната активност на ларонидаза, което вероятно не повлиява клиничната ефикасност и/или намаляването на ГАГ в урината.

Наличието на антитела вероятно не е свързано с честотата на СИР, въпреки типичното съвпадение на настъпването на СИР с образуването на IgG антитела. Появата на IgE антитела не е напълно проучена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Неправилното прилагане на ларонидаза (предозиране и/или скорост на инфузия, по-висока от препоръчаната) може да бъде свързано с нежелани реакции. Прекалено бързото приложение на ларонидаза може да доведе до гадене, коремна болка, главоболие, замаяност и диспнея.

В такива ситуации и в зависимост от клиничния статус на пациента, инфузията трябва да се спре или скоростта на инфузията незабавно да се намали. Ако е целесъобразно от медицинска гледна точка, може да е показана допълнителна интервенция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ензими
АТС код: A16AB05

Болестта MPS I

Нарушенията на мукополизахаридното натрупване се причиняват от недостатъчността на специфични лизозомни ензими, необходими за катаболизма на глюкозаминогликаните (ГАГ). Мукополизахаридоза MPS I е хетерогенно и мултисистемно заболяване, което се характеризира с дефицит на α -L-идурунидаза – лизозомна хидролаза, която катализира хидролизата на крайните α -L-идурунови остатъци на дерматан сулфат и хепаран сулфат. Намалената или липсваща α -L-идурунидазна активност води до натрупването на ГАГ, дерматан сулфат и хепаран сулфат в множество различни видове клетки и тъкани.

Механизъм на действие

Целта на ензим-заместващата терапия е да се възстанови ензимната активност до ниво, достатъчно да хидролизира натрупания субстрат и да предотврати последващо натрупване. След интравенозна инфузия ларонидаза бързо напуска кръвообращението и се поема от клетките в лизозомите, най-вероятно чрез манозо-6-фосфатни рецептори.

Пречистената ларонидаза е гликопротеин с молекулна маса от приблизително 83 kD. Ларонидаза е съставена от 628 аминокиселини след изрязване на N-края. Молекулата съдържа 6 N-свързани места на олигозахаридно модифициране.

Клинична ефикасност и безопасност

С Aldurazyme са проведени три клинични изпитвания, за да се оцени неговата ефикасност и безопасност. Едно клинично изпитване е съсредоточено главно върху оценка на ефекта на Aldurazyme върху системни прояви на Мукополизахаридоза I като намалена издръжливост, рестриктивна белодробна болест, обструкция на горните дихателни пътища, скованост на ставите, хепатомегалия и зрително нарушение. Едно проучване главно оценява безопасността и фармакокинетиката на Aldurazyme при пациенти на възраст под 5 години, като са включени и измервания на ефикасността. Третото клинично изпитване е проведено, за да оцени фармакодинамиката и безопасността на различни схеми на прилагане на Aldurazyme. Към момента няма клинични данни, които да показват благоприятен ефект върху неврологичните прояви на заболяването.

Безопасността и ефикасността на Aldurazyme е оценена при рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване от Фаза 3, включващо 45 пациента на възраст от 6 до 43 години. Въпреки че са включени пациенти, при които е налице пълната гама от клинични прояви, повечето пациенти са с междинен фенотип, а само един пациент е с тежък фенотип. Включените пациенти са имали ФВК (форсиран витален капацитет) под 80% от прогнозирания обем и са били в състояние да стоят изправени в продължение на 6 минути и да извървят разстояние от 5 метра. Пациентите са получавали или 100 U/kg Aldurazyme, или плацебо, всяка седмица в продължение на общо 26 седмици. Първичните крайни точки за ефикасност са изменение в процента на очаквания нормален (ФВК) и абсолютно разстояние, изминато по време на шестминутния тест с ходене (6MWT). След това всички пациенти са включени в последващо отворено продължение, при което всички те получават 100 U/kg Aldurazyme всяка седмица за допълнителни 3,5 години (182 седмици).

След 26-седмично лечение при лекуваните с Aldurazyme пациенти се наблюдава подобрене на белодробната функция и на способността за ходене в сравнение с плацебо-групата, както е показано по-долу.

		Фаза 3, 26-седмично лечение		
		Сравнение с плацебо		
			р-стойност	Доверителен интервал (95%)
Прогнозиран процент ФВК (процентни единици)	средна стойност	5,6	-	
	медиана	3,0	0,009	0,9 – 8,6
6MWT (метри)	средна стойност	38,1	-	
	медиана	38,5	0,066	-2,0 – 79,0

Отвореното разширено проучване е показало подобрене и/или задържане на тези ефекти до 208 седмици в групата на Aldurazyme/Aldurazyme и 182 седмици в групата на Плацебо/Aldurazyme, както е показано на следната таблица:

	Aldurazyme/Aldurazyme	Плацебо/Aldurazyme
	до 208 седмици	до 182 седмици

Средна промяна от пред-лечебно начално ниво		
Прогнозиран процент ФВК (%) ¹	- 1,2	- 3,3
6 MWT (метри)	+ 39,2	+ 19,4
апнеа/хипопнеа индекс (АНИ)	- 4,0	- 4,8
Обхват на раменната подвижност (градуси)	+ 13,1	+ 18,3
СНАQ/НАQ инвалидност индекс ²	- 0,43	- 0,26

¹ Намалването на прогнозирания процент ФВК не е клинично значимо за този срок и абсолютните дихателни обеми продължават да нарастват пропорционално с промените в ръста на подрастващите педиатрични пациенти.

² Двете групи са превишили минималните клинично значими разлики (-0,24).

От 26 пациента с абнормен чернодробен обем преди лечението 22 (85%) са достигнали нормален размер на черния дроб до края на проучването. Наблюдавано е бързо намаляване на екскрецията на ГАГ в урината ($\mu\text{g}/\text{mg}$ креатинин) в първите 4 седмици, което се запазва през останалата част от проучването. Нивата на ГАГ в урината са се понижали до 77% и 66% респективно в плацебо/Aldurazyme и Aldurazyme/Aldurazyme групите; в края на проучването една трета от пациентите (15 от 45) са достигнали нормални нива на ГАГ в урината.

По отношение на хетерогенността в проявите на заболяването сред пациентите, използвайки съставна крайна точка, която обединява клинично значими промени в пет показателя за ефикасност (прогнозиран нормален процент ФВК, 6MWT разстояние, обхват на раменната подвижност, апнеа/хипопнеа индекс (АНИ) и зрителна острота) общият отговор е бил подобрене при 26 пациента (58%), без промяна при 10 пациента (22%) и влошаване при 9 пациента (20%).

Проведено е отворено едногодишно проучване от Фаза 2, което оценява главно безопасността и фармакокинетиката на Aldurazyme при 20 пациента на възраст под 5 години към момента на включване (16 пациента са с тежък фенотипи 4 – с междинен фенотип). Пациентите са получавали инфузии от 100 U/kg Aldurazyme веднъж седмично в продължение на общо 52 седмици. При четири пациента се е наложило увеличение на дозата на 200 U/kg за последните 26 седмици поради повишени нива на ГАГ в урината на 22-та седмица. Осемнадесет пациента са завършили проучването. Aldurazyme е бил добре понесен в двете дозировки. Средните нива на ГАГ в урината са спаднали до 50% на 13-та седмица и са намалели до 61% в края на проучването. При завършване на проучването всички пациенти са показали намаляване размера на черния дроб, а 50% (9/18) са имали нормални размери на черния дроб. Процентът на пациентите с левокамерна хипертрофия е намалял от 53% (10/19) на 17% (3/18), а средната маса на лявата камера, отнесена на телесна повърхност, е намаляла с 0,9 Z-скор (n=17). Няколко пациента са показали съответно на възрастта израстване на височина (n=7) и тегло (n=3). По-младите пациенти с тежък фенотип (< 2,5 годишни) и всички 4 пациента с междинен фенотип са показали нормален темп на психично развитие, докато по-възрастните пациенти с тежък фенотип са имали ограничен или никакъв напредък в когнитивните функции.

Изпитване фаза 4 е проведено, за да оцени фармакодинамичните ефекти върху ГАГ в урината, чернодробния обем и 6MWT при различни схеми на прилагане на Aldurazyme. При това 26-седмично отворено клинично изпитване 33 пациенти с MPS I са получили 1 от 4-те схеми на прилагане на Aldurazyme: 100 U/kg IV всяка седмица (препоръчваната доза), 200 U/kg i.v всяка седмица, 200 U/kg IV всеки 2 седмици или 300 U/kg i.v. всеки 2 седмици. Не е доказана определена полза от по-високите дози спрямо препоръчваната доза. Схема от 200 U/kg i.v всеки 2 седмици би могла да бъде приемлива алтернатива за пациенти с трудности при прилагането на ежеседмични инфузии, въпреки че няма доказателства, че дългосрочната клинична ефикасност на тези две схеми на прилагане е еквивалентна.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно въвеждане на ларонидаза с времетраене на инфузията от 240 минути и при доза от 100 U/kg телесно тегло, фармакокинетичните свойства са измерени на 1-ва, 12-та и 26-та седмица.

Параметър	Инфузия 1	Инфузия 12	Инфузия 26
	Средно ± CO	Средно ± CO	Средно ± CO
C_{max} (U/ml)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
AUC_t (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
Vz (l/kg)	0,604 ± 0,172	0,307 ± 0,143	0,239 ± 0,128
Vss (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

При C_{max} се наблюдава повишаване с времето. Обемът на разпределение намалява с продължаване на лечението, вероятно във връзка с образуване на антитела и/или намаляване обема на черния дроб. Фармакокинетичният профил при пациенти на възраст под 5 години е сходен с този на по-възрастните и по-леко засегнати пациенти.

Ларонидаза е протеин и се очаква да бъде метаболитно разградена чрез пептидна хидролиза. Следователно не се очаква нарушената чернодробна функция да оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ларонидаза. Елиминирането на ларонидаза през бъбреците се приема за незначителен път на клирънс (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно приложение, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност. Не се очаква генотоксичен и карциногенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев дихидрогенфосфат, монохидрат
Динатриев хидрогенфосфат, хептахидрат
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони:
3 години.

Разредени разтвори:
От гледна точка на микробиологичната безопасност, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, съхранението на реконституирания продукт не трябва да е повече

от 24 часа при 2°C - 8°C и при условие, че разреждането е извършено при контролирани и доказано асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

5 ml концентрат за разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка (силиконизиран хлорбутилов каучук) и алуминиева обкатка с еднократно отстранима капачка (полипропилен).

Съдържание на опаковките: 1, 10 и 25 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон Aldurazyme е предназначен за еднократна употреба. Концентратът за инфузионен разтвор трябва да се разрежда с 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид при спазване на асептична техника. Препоръчва се разределеният разтвор на Aldurazyme да се въвежда на пациентите с помощта на инфузионно устройство, оборудвано с проточен филтър с размер на порите от 0,2 µm.

Aldurazyme 100 U/ml концентрат за инфузионен разтвор, реконституиран в 0,9% натриев хлорид, има осмолалитет 415 – 505 mOsm/kg и рН 5,2 – 5,9.

Приготвяне на инфузията Aldurazyme (Използвайте асептична техника)

- Определете броя на флаконите, които ще се разреждат, въз основа на индивидуалното телесно тегло на пациента. Извадете необходимия брой флакони от хладилника приблизително 20 минути преди употреба, за да могат да достигнат стайна температура (под 30°C).
- Преди разреждане внимателно огледайте всеки флакон за наличие на частици и промяна в цвета. Бистрият до леко опалесциращ и безцветен до бледожълт разтвор трябва да не съдържа видими частици. Не използвайте флакони, които показват наличие на частици или промяна в цвета.
- Определете общия обем на инфузията въз основа на индивидуалното телесно тегло на пациента, който е 100 ml (ако телесното тегло е по-малко или равно на 20 kg) или 250 ml (ако телесното тегло е повече от 20 kg) 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид.
- От 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид в инфузионния сак, изтеглете и изхвърлете обем, равен на общия обем Aldurazyme, който ще се прибави.
- Изтеглете необходимия обем от флаконите Aldurazyme и съберете изтеглените обеми.
- Прибавете събраните обеми Aldurazyme към 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид.
- С внимателни движения размесете инфузионния разтвор.
- Преди употреба огледайте разтвора за наличие на частици. Трябва да се използват само бистри и безцветни разтвори без видими частици.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/253/001-003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 юни 2003 г.

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 10 юни 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Основни насоки на допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която се предлага на пазара ларонидаза и/или е разрешена инфузия в домашни условия, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват, отпускат или прилагат ларонидаза, имат достъп до/ще им бъде предоставено следното обучително ръководство, което да се разпространява в съответствие с местните изисквания/националната здравна система:

- Ръководство за инфузия в домашни условия за медицинските специалисти

Освен това следното обучително ръководство ще се разпространява сред пациентите/лицата, които се грижат за тях, от лекуващия/предписващия им лекар, който е получил материала от ПРУ:

- Ръководство за инфузия в домашни условия за пациента/лицето, което се грижи за него, включително дневник за инфузия

Обучителните материали за медицински специалисти: Ръководство за инфузия в домашни условия за медицински специалисти

Ръководството за медицинските специалисти съдържа следната важна информация за безопасност, която да подпомогне медицинските специалисти в лечението на пациенти, получаващи ларонидаза в домашни условия.

Информация за медицинските специалисти, които предписват ларонидаза:

- Критерии за определяне на възможността за инфузия в домашни условия
- Изисквания и организация на инфузия в домашни условия, включително оборудване, предварително и спешно лечение

Информация за медицинските специалисти, прилагащи ларонидаза:

- Медицинска оценка на пациента преди приложение на инфузията в домашни условия
- Изисквания и организация на инфузията в домашни условия, включително оборудване, предварително и спешно лечение
- Подробности за подготовката и приложението на ларонидаза, включително всички етапи на подготовка, реконституиране, разреждане и приложение
- Информация за признаци и симптоми, свързани с реакции, свързани с инфузията, и препоръчителни действия за овладяване на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при поява на симптоми

Обучителни материали за пациентите: Ръководство за инфузия в домашни условия за пациента/лицето, което се грижи за него, включително дневник за инфузия

Ръководството за пациента/лицето, което се грижи за него, съдържа следната ключова информация за безопасност:

- Информация за риска от реакции на свръхчувствителност, включително признаци и симптоми на свръхчувствителност и препоръчителни действия при поява на симптоми
- Дневник на инфузиите, който може да се използва за записване на инфузиите и документиране на всички, свързани с продукта реакции, свързани с инфузията (НЛР), включително алергични реакции на свръхчувствителност преди, по време или след инфузията.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (1 ФЛАКОН, 10 ФЛАКОНА, 25 ФЛАКОНА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aldurazyme 100 U/ml концентрат за инфузионен разтвор
ларонидаза (laronidase)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml съдържа 100 U ларонидаза.
Всеки флакон от 5 ml съдържа 500 U ларонидаза.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
Натриев хлорид,
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат,
Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат,
Полисорбат 80,
Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон концентрат за инфузионен разтвор.
10 флакона концентрат за инфузионен разтвор.
25 флакона концентрат за инфузионен разтвор.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

За еднократна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежател на разрешението за употреба:
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/253/001 1 флакон
EU/1/03/253/002 10 флакона
EU/1/03/253/003 25 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Aldurazyme 100 U/ml концентрат за инфузионен разтвор
ларонидаза (Iaronidase)
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

Да се съхранява при 2°C – 8°C.

Sanofi B.V. - Нидерландия

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Aldurazyme 100 U/ml концентрат за инфузионен разтвор Ларонидаза (Laronidase)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Aldurazyme и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Aldurazyme
3. Как да използвате Aldurazyme
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Aldurazyme
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Aldurazyme и за какво се използва

Aldurazyme се използва за дългосрочна ензимозаместваща терапия при пациенти със заболяването Мукополизахаридоза I (MPS I) за лечение на неврологичните прояви на заболяването.

Хора с MPS I заболяване имат или ниско ниво или нямат никакъв ензим, наречен α -L-идурунидаза (α -L-iduronidase), който разгражда специфични вещества гликозаминогликани (glycosaminoglycans) в тялото. В резултат тези вещества не се разграждат в тялото както трябва. Те се натрупват в много телесни тъкани, като причиняват симптомите на MPS I.

Aldurazyme е изкуствен ензим, наречен ларонидаза (laronidase). Той може да замести естествения ензим, който липсва при MPS I заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Aldurazyme

Не трябва да използвате Aldurazyme

Ако сте алергични (свръхчувствителни) към ларонидаза или някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Aldurazyme.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако лечението с Aldurazyme причини:

- Алергични реакции, включително анафилаксия (тежка алергична реакция) – вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“. Някои от тези реакции може да са животозастрашаващи. Симптомите могат да включват дихателна недостатъчност/дистрес (неспособност на белите дробове да функционират правилно), стридор (шумно дишане със свиркащи хрипове) и други нарушения, дължащи се на стеснение на дихателните пътища, учестено дишане, прекомерно свиване на мускулите на дихателните пътища, причиняващо затруднено дишане (бронхоспазъм), липса на

кислород в телесните тъкани (хипоксия), ниско кръвно налягане, забавен сърдечен пулс или сърбящ обрив (уртикария).

- Свързани с инфузията реакции, тоест всяка нежелана реакция, настъпила по време на инфузията или до края на деня на въвеждане на инфузията (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции” по-долу за симптоми).

Ако се проявят такива реакции, прилагането на Aldurazyme трябва да се прекрати незабавно и Вашият лекар ще започне подходящо лечение.

Тези реакции могат да бъдат особено тежки, ако имате предшестваща свързана с MPS I обструкция на горните дихателни пътища.

Може да Ви бъдат дадени допълнителни лекарства, които да спомогнат за предотвратяване на алергичен тип реакции като антихистамини, лекарства за понижаване на температурата (напр. парацетамол) и/или кортикостероиди.

Вашият лекар също така ще реши дали Вие можете да продължите да приемате Aldurazyme.

Други лекарства и Aldurazyme

Информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарствени продукти, съдържащи хлорохин или прокаин, поради възможен риск от намаляване на действието от Aldurazyme.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Няма достатъчно опит от употребата на Aldurazyme при бременни жени. По време на бременност не трябва да Ви бъде прилаган Aldurazyme, освен в случай на категорична необходимост.

Не е известно дали Aldurazyme се отделя в кърмата. Препоръчва се да спрете да кърмите по време на лечение с Aldurazyme.

Липсват данни относно ефектите на Aldurazyme върху фертилитета.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини:

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Aldurazyme съдържа натрий

Това лекарство съдържа 30 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 1,5% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастни.

3. Как да използвате Aldurazyme

Указание за употреба - разреждане и въвеждане

Концентратът за инфузионен разтвор трябва да се разреди преди въвеждане и е предназначен за интравенозно приложение (вижте информацията за медицински специалисти).

Въвеждането на Aldurazyme трябва да става в подходящи клинични условия, с непосредствен достъп до реанимационна апаратура за овладяването на спешни медицински състояния.

Инфузия в домашни условия

Вашият лекар може да прецени, че инфузията на Aldurazyme може да Ви се приложи в домашни условия, ако това е безопасно и удобно. Ако получите нежелани реакции по време на

инфузия на Aldurazyme, лицето, което Ви прилага инфузията може да я спре и да започне подходящо медицинско лечение.

Дозировка

Препоръчваният дозов режим на Aldurazyme е 100 U/kg телесно тегло, прилагани веднъж седмично под формата на интравенозна инфузия. Началната скорост на инфузията от 2 U/kg/h може да се увеличава постепенно на всеки петнадесет минути, ако се понася добре от пациента, до достигане на максимална скорост от 43 U/kg/h. Вливането на целия обем трябва да стане за около 3-4 часа.

Винаги използвайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Ако сте пропуснали инфузия на Aldurazyme

Ако сте пропуснали инфузия на Aldurazyme, моля свържете се с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Aldurazyme

Ако приложената доза Aldurazyme е твърде висока или инфузията е твърде бърза, могат да възникнат нежелани реакции. Получаването на прекалено бърза инфузия на Aldurazyme може да причини гадене, коремна болка, главоболие, замаяност и затруднено дишане (диспнея). В такива ситуации инфузията трябва да се спре или скоростта на инфузията незабавно да се намали. Вашият лекар ще реши дали са необходими допълнителни мерки.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции се проявяват главно, докато пациентите са получавали медикамента или скоро след това (свързани с инфузията реакции). Ако получите такава реакция, **трябва незабавно да свържете с Вашия лекар**. Броят на тези реакции е намалявал, колкото по-дълго пациентът е бил на Aldurazyme. Повечето от тези реакции са били леки или средни по тежест. Въпреки това при пациенти е наблюдавана тежка системна алергична реакция (анафилактична реакция) по време на инфузиите с Aldurazyme или до 3 часа след това. Някои от симптомите на тази тежка алергична реакция са били животозастрашаващи и са включвали изключително затруднено дишане, подуване на гърлото, ниско кръвно налягане и ниски нива на кислород в организма. Няколко пациента с данни за предхождащо засягане на горните дихателни пътища и белите дробове, свързани с Мукополизахаридоза I, са развили тежки реакции, включващи бронхоспазм (свиване на дихателните пътища), спиране на дишането и подуване на лицето. Бронхоспазмът и спирането на дишането са с неизвестна честота. Тежката алергична реакция (анафилактична реакция) и подуването на лицето се считат за чести и могат да засегнат до 1 на 10 души.

Много честите симптоми (могат да засегнат повече от 1 на 10 души), които не са били сериозни, включват

- главоболие,
- гадене,
- коремна болка,
- обрив,
- ставно заболяване,
- ставна болка,
- болка в гърба
- болка в ръцете или краката,
- зачервяване,

- повишена температура, втрисане,
- повишена сърдечна честота,
- повишено кръвно налягане
- реакция на мястото на инфузията като подуване, зачервяване, натрупване на течност, дискомфорт, сърбящ обрив, блед цвят на кожата, промяна в цвета на кожата или усещане за топлина.

Други нежелани реакции включват следното:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- повишаване на телесната температура
- изтръпване
- замайване
- кашлица
- затруднено дишане
- повръщане
- диария
- бързо подуване в областта на лицето, гърлото, ръцете и краката, което може да бъде животозастрашаващо, ако подуването на гърлото блокира дихателните пътища
- уртикария
- сърбеж
- оплешивяване
- студена пот, обилно потене
- мускулна болка
- бледност
- студени длани и стъпала
- студени тръпки, чувство за горещина, студенина
- уморяемост
- грипopodobно състояние
- болка на мястото на инжектиране
- безпокойство

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- алергични реакции (свръхчувствителност)
- необичайно бавен сърдечен пулс
- повишено или необичайно високо кръвно налягане
- подуване на гласните струни
- посиняване на кожата (поради ниско ниво на кислород в кръвта)
- учестено дишане
- зачервяване на кожата
- изливане на лекарство в околната тъкан на мястото на инжектиране, където може да причини увреда
- неспособност на белите дробове да функционират правилно (дихателна недостатъчност)
- подуване на гърлото
- шумно дишане със свиркащи хрипове
- стеснение на дихателните пътища, причиняващо затруднено дишане
- подуване на устните
- подуване на езика
- подуване, особено на глезените и краката поради задържане на течности
- специфично за лекарството антитяло, белтък в кръвта, който се образува в отговор на лекарството
- антитяло, което неутрализира действието на лекарството

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Aldurazyme

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Това лекарство не трябва да Ви се прилага след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони:

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Aldurazyme

- Активното вещество е: ларонидаза. 1 ml от разтвора във флакона съдържа 100 U ларонидаза. Всеки флакон от 5 ml съдържа 500 U ларонидаза.
- Другите съставки са: натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

Как изглежда Aldurazyme и какво съдържа опаковката

Aldurazyme се предлага като концентрат за инфузионен разтвор. Той представлява разтвор, който е бистър до леко опалесцентен и безцветен до бледожълт.

Съдържание на опаковката: 1, 10 или 25 флакона в картонена кутия. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ирландия
За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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-aventis, 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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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-aventis 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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Там са посочени и линкове към други уебсайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Всеки флакон Aldurazyme е предназначен само за еднократна употреба. Концентратът за инфузионен разтвор трябва да се разрежи с 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид при спазване на асептична техника. Препоръчва се разреденият разтвор на Aldurazyme да се въвежда на пациентите с помощта на инфузионно устройство, оборудвано с проточен филтър с размер на порите от 0,2 µm.

От гледна точка на микробиологичната безопасност, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, съхранението на реконституирания продукт не трябва да е повече от 24 часа при 2°C - 8°C и при условие че разреждането е извършено при контролирани и доказано асептични условия.

Aldurazyme не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в една и съща инфузия.

Приготвяне на инфузията Aldurazyme (Използвайте асептична техника)

- Определете броя на флаконите, които ще се разреждат, въз основа на индивидуалното телесно тегло на пациента. Извадете необходимия брой флакони от хладилника приблизително 20 минути преди употреба, за да могат да достигнат стайна температура (под 30°C).
- Преди разреждане внимателно огледайте всеки флакон за наличие на частици и промяна в цвета. Бистрият до леко опалесциращ, и безцветен до бледожълт разтвор трябва да не съдържа видими частици. Не използвайте флакони, които показват наличие на частици или промяна в цвета.
- Определете общия обем на инфузията въз основа на индивидуалното телесно тегло на пациента, който е 100 ml (ако телесното тегло е по-малко или равно на 20 kg) или 250 ml (ако телесното тегло е повече от 20 kg) 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид.
- От 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид в инфузионния сак изтеглете и изхвърлете обем, равен на общия обем Aldurazyme, който ще се прибави.
- Изтеглете необходимия обем от флаконите Aldurazyme и съберете изтеглените обеми.
- Прибавете събраните обеми Aldurazyme към 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид.
- С внимателни движения размесете инфузионния разтвор.

- Преди употреба огледайте разтвора за наличие на частици. Трябва да се използват само бистри и безцветни разтвори без видими частици.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.