

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aldurazyme, 100 E/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 E (megközelítőleg 0,58 mg) laronidázt tartalmaz milliliterenként.

500 E laronidázt tartalmaz 5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

Az aktivitási egységet (E) egy mikromol szubsztrátum (4-MUI) percenkénti hidrolízisével definiálják.

A laronidáz a humán α -L-iduronidáz rekombináns formája, amelyet rekombináns DNS technológiával állítanak elő az emlős kínai hörcsög petefészek (CHO) sejt kultúra felhasználásával.

Ismert hatású segédanyag(ok):

1,29 mmol nátriumot tartalmaz 5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Aldurazyme tartós enzimpótló kezelésre javallott a bizonyítottan diagnosztizált I. típusú mucopolysaccharidosis (MPS I; α -L-iduronidáz-hiány) nem neurológiai megnyilvánulásának kezelésére (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Aldurazyme-kezelést az MPS I vagy más örökletes anyagcsere-betegségben jártas orvosnak felügyelnie kell. Az Aldurazyme alkalmazása megfelelő klinikai környezetben kell történnjen, ahol a sürgősségi ellátáshoz szükséges újraélesztési eszközök azonnal rendelkezésre állnak.

Adagolás

Az Aldurazyme javasolt adagolási rendje 100 E/testtömeg-kg hetente egyszer.

Gyermekpopuláció

Gyermekpopulációban nincs szükség az adagolás módosítására.

Idősek

Az Aldurazyme biztonságosságát és hatásosságát 65 évnél idősebb betegek esetében nem igazolták, ezért ilyen esetekben semmilyen adagolási forma nem javasolt.

Vese- és májkárosodás

Az Aldurazyme biztonságosságát és hatásosságát a vese- vagy májelégtelenségben szenvedő betegek esetében nem igazolták, ezért ilyenkor semmilyen adagolási forma nem javasolt.

Az alkalmazás módja

Az Aldurazyme-ot intravénás infúzió formájában kell beadni.

A kezdeti, 2 E/kg/h infúziós sebesség tizenöt percenként növelhető, maximálisan 43 E/kg/h sebességre, amennyiben a beteg ezt jól viseli. A teljes mennyiséget kb. 3-4 óra alatt kell beadni. A kezelést megelőző teendőkre vonatkozó információt lásd a 4.4 pontban.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az infúzió otthoni beadása

Az Aldurazyme infúzió otthoni beadását olyan betegeknek lehet mérlegelni, akik jól tolerálják az infúziót és a megelőző néhány hónapban nem jelentkeztek náluk közepes fokú vagy súlyos, infúzióval kapcsolatos reakciók. Arról, hogy a betegnél áttérnek-e az infúzió otthoni beadására a kezelőorvos értékelése és ajánlása után kell döntést hozni.

Az infúzió otthoni beadásának infrastruktúráit, eszközeit és eljárásait – beleértve a képzést is – biztosítani kell, és az egészségügyi szakember számára elérhetővé kell tenni. Az otthoni beadást egészségügyi szakembernek kell felügyelnie, akinek folyamatosan elérhetőnek kell lennie az infúzió beadása alatt és egy meghatározott ideig utána is. Az infúzió otthoni beadásának megkezdése előtt, a kezelőorvosnak és/vagy a gondozást végző egészségügyi szakembernek megfelelően tájékoztatnia kell a beteget és/vagy a gondozót.

Az otthoni beadás során a dózisnak és az infúziós sebességnek állandónak kell maradnia, ezek kizárólag egészségügyi szakember felügyelete mellett módosíthatók.

Ha a betegnél mellékhatások jelentkeznek az otthoni beadás során, az infúziót azonnal le kell állítani, megfelelő kezelést kell kezdeményezni (lásd 4.4 pont). Lehetséges, hogy a további infúziókat kórházban vagy megfelelő, járóbeteg-ellátás keretében kell beadni mindaddig, amíg nem jelentkezik ilyen mellékhatás.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység (pl. anaphylaxiás reakció) (lásd a 4.4 és 4.8 pontot).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni

Túlérzékenységi reakciók (köztük anafilaxia)

Túlérzékenységi reakciókat köztük anafilaxiát jelentettek Aldurazyme-mal kezelt betegeknek (lásd 4.8 pont). Ezen reakciók némelyike életveszélyes volt és légzési elégtelenség/respiratorikus distressz, stridor, obstruktív légúti rendellenesség, hypoxia, hypotensio, bardycardia vagy urticaria jelentkezett.

A megfelelő szupportív kezeléshez szükséges eszközöknek, ideértve a cardiopulmonalis resuscitációhoz szükséges eszközöket is, azonnal rendelkezésre kell állniuk az Aldurazyme-kezelés alatt.

Anafilaxia vagy egyéb súlyos túlérzékenységi reakciók jelentkezésekor, az Aldurazyme infúziót azonnal le kell állítani. Amennyiben felmerül az adrenalin alkalmazásának szükségessége, óvatosan kell eljárni az MPS I-ben szenvedő betegeknek, mivel náluk gyakrabban fordul elő koszorúérbetegség. Azoknál a betegeknek, akiknél súlyos túlérzékenység jelentkezik, fontolóra kell venni az Aldurazyme deszenzitizációs eljárást. A gyógyszer ismételt alkalmazásakor rendkívül óvatosan kell eljárni és rendelkezésre kell állniuk a cardiopulmonalis resuscitációhoz szükséges eszközöknek.

Enyhe vagy közepesen súlyos túlérzékenységi reakciók jelentkezése esetén, csökkenthető az infúzió sebessége vagy az infúzió beadása átmenetileg le is állítható.

Amikor a beteg már tolerálja az infúziót, akkor a dózis a jóváhagyott dózis eléréséig emelhető.

Az infúzióval kapcsolatos reakciók (IKR)

Infúzióval kapcsolatos reakciókról (IKR) – így nevezzük az összes gyógyszerrel összefüggő, nemkívánatos eseményt, amely a beadás során, illetve az infúzió beadási napjának végéig jelentkezik – számoltak be Aldurazyme-mal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Az Aldurazyme infúzió alkalmazásának idején akut alapbetegségben szenvedő betegeknél az infúzióval kapcsolatos reakciók jelentkezésének kockázata nagyobbak tűnik. Az Aldurazyme beadása előtt alaposan mérlegelni kell a beteg klinikai állapotát.

Az Aldurazyme első beadásánál, vagy a kezelés megszakítását követő folytatáskor javasolt a betegek premedikációja (antihisztaminokkal és/vagy lázcsillapítókkal) körülbelül 60 perccel az infúzió elindítása előtt, az infúzióval kapcsolatos reakciók lehetséges előfordulásának minimalizálása érdekében. Amennyiben klinikailag indokolt, a premedikációt a későbbi infúzióknál is mérlegelni kell. Mivel a kezelés hosszabb megszakítás utáni újraindításáról kevés a tapasztalat – a túlérzékenységi reakció elméletileg megnövekedett kockázata miatt – fokozott óvatosság szükséges a kezelés megszakítását követően.

Súlyos, infúzióval kapcsolatos reakciók kialakulásáról tettek jelentést azoknál a betegeknél, akiknél korábban súlyos, kifejezett felső légúti megbetegedést észleltek; ezért ezeket a betegeket továbbra is szigorúan kell monitorozni, valamint ezek a betegek kizárólag olyan klinikai környezetben kaphatnak Aldurazyme infúziót, ahol a sürgősségi orvosi ellátás céljára készenlétben áll az újraélesztéshez szükséges berendezés.

Egyetlen, súlyos IKR fellépésekor a tünetek megszűnéséig az infúziót le kell állítani, és mérlegelni kell (az antihisztaminokkal és lázcsillapítókkal/gyulladáscsökkentőkkel történő) tüneti kezelést.

Súlyos, infúzióval kapcsolatos reakciók után az Aldurazyme ismételt alkalmazásának előnyeit és kockázatait is mérlegelni kell. Az infúziót újra lehet indítani annak az infúziós sebességnek a felére, negyedére csökkentésével, amelynél a reakció jelentkezett.

Visszatérő mérsékelt IKR fellépése vagy egyetlen súlyos IKR ismételt megjelenése esetén mérlegelni kell az (antihisztaminokkal és lázcsillapítókkal/gyulladáscsökkentőkkel és/vagy kortikoszteroidokkal) történő premedikációt, és annak az infúziós sebességnek a felére ill. a negyedére csökkentését, amelynél a korábbi reakció jelentkezett.

Enyhe vagy mérsékelt IKR megjelenése esetén mérlegelni kell (az antihisztaminokkal és lázcsillapítókkal/gyulladáscsökkentőkkel történő) tüneti kezelést és/vagy annak az infúziós sebességnek a felére csökkentését, amelynél a reakció jelentkezett.

Amikor a beteg már tolerálja az infúziót, akkor a dózis a jóváhagyott dózis eléréséig emelhető.

Immunogenitás

Randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálat alapján várhatóan majdnem minden betegnél termelődnek laronidáz elleni IgG antitestek, legtöbbször a kezelés megkezdését követő 3 hónapon belül.

Mint minden intravénás fehérje gyógyszer esetén, súlyos, allergiás típusú túlérzékenységi reakciók előfordulhatnak.

Infúzióval kapcsolatos reakciók és túlérzékenységi reakciók a gyógyszer elleni antitest (anti-drug-antibody, ADA) termelődéstől függetlenül is jelentkezhetnek.

Azoknál a betegeknél, akiknél antitestek termelődnek vagy infúzióval kapcsolatos reakciók tünetei jelentkeznek, az Aldurazyme beadásakor óvatosság szükséges (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Az Aldurazyme-mal kezelt betegeket szorosan monitorozni kell és jelenteni kell minden, infúzióval kapcsolatos reakciót, késői reakciót, és esetleges immunológiai reakciót. Az antiteststátuszt, ideértve az enzimaktivitással vagy enzimvisszavétellel kapcsolatos IgG, IgE és neutralizációs antitesteket is, rendszeresen ellenőrizni és jelenteni kell.

A klinikai vizsgálatokban az infúzióval kapcsolatos reakciók általában kezelhetőek voltak az infúziós sebesség csökkentésével, és a beteg antihisztaminokkal és/vagy antipiretikumokkal (paracetamol vagy ibuprofen) történő premedikációjával/kezelésével, így a beteg folytathatta a kezelést.

Segédanyagok

A gyógyszer 30 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,5%-ának felnőtteknél, és 0,9%-os intravénás nátrium-klorid oldatban kerül beadásra (lásd 6.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Anyagcseréje alapján nem valószínű, hogy a laronidáz részt venne a citokróm P450 által közvetített interakciókban.

A laronidáz intracelluláris felvételére gyakorolt kölcsönhatás potenciális kockázata miatt az Aldurazyme nem adható egyidejűleg klorokinnal vagy prokainnal.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A terhes nőknél történő alkalmazásra vonatkozó adatok nem megfelelőek az Aldurazyme tekintetében. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Ezért az Aldurazyme-ot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

A laronidáz tejbe kiválasztódhat. Mivel nincsenek adatok az anyatejen keresztül laronidáznak kitett csecsemőről, az Aldurazyme kezelés alatt a szoptatás leállítása javasolt.

Termékenység

Nincsenek klinikai adatok arról, hogy a laronidáz hatással van-e a termékenységre. Preklinikai adatok nem mutattak érdemi káros hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálat során a jelentett mellékhatások többségét infúzióval kapcsolatos reakcióként (IKR) minősítették, melyeket a III. fázisú vizsgálatban a (legfeljebb 4 évig kezelt) betegek 53%-a, az 5 évesnél fiatalabbak körében végzett vizsgálatban, a (legfeljebb 1 évig kezelt) betegek 35%-a tapasztalt. Idővel ezeknek a reakcióknak a száma csökkent. Néhány IKR súlyos intenzitású volt. A leggyakoribb gyógyszer mellékhatások az alábbiak voltak: fejfájás, hányinger, hasi fájdalom, kiütés, ízületi fájdalom, hátfájás, végtagfájdalom, bőrpír, láz, reakciók az infúzió beadásának helyén, emelkedett vérnyomás, csökkent oxigén-szaturáció, tachycardia és hidegrázás. Az infúzióval kapcsolatos reakciókra vonatkozó, a készítmény forgalomba hozatalát követően szerzett tapasztalat cyanosistról, hypoxiáról, tachypnoéről, lázról, hányásról, hidegrázásról és erythemáról szóló beszámolókat tárt fel, melyek közül a reakciók egy része súlyos volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az Aldurazyme III. fázisú vizsgálata és annak kiterjesztése során a legfeljebb 4 évig kezelt, 5 éves és idősebb, összesen 45 beteg esetében jelentett gyógyszer mellékhatásokat az alábbi felsorolás tartalmazza, a következő gyakorisági kategóriák felhasználásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A kisszámú beteganyag miatt az egyetlen betegben jelentett gyógyszer mellékhatás is gyakori besorolást kap.

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Anaphylaxiás reakció	Túlérzékenység
Pszichiátriai kórképek és tünetek		Nyugtalanág	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Paraesthesia, szédülés	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Tachycardia	Bradycardia
Érbetegségek és tünetek	Kipirulás	Alacsony vérnyomás, sápadtság, peripheriás hűvösség	Magasvérnyomás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Respiratorikus distress, dyspnoe, köhögés	Cyanosis, hypoxia, tachypnoe, bronchospasmus, légzésleállás, gégeödéma, légzési elégtelenség, garatduzzanat, stridor, obstruktív légúti rendellenesség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger, hasi fájdalom	Hányás, hasmenés	Ajakduzzanat, duzzadt nyelv
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés	Angiooedema, az arc feldagadása, csalánkiütés, viszketés, hideg verejtékezés, alopecia, hyperhidrosis	Bőrpír, arcödéma,

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthropathia, ízületi fájdalom, hátfájás, végtagfájdalom	Mozgásszervi fájdalmak	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz, reakció az infúzió beadásának helyén*	Hidegrázás, melegségérzés, hidegérzés, fáradtság, influenzaszerű betegség, az injekció beadásnak helyén jelentkező fájdalom	Extravasatio, perifériás ödéma
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett testhőmérséklet, csökkent oxigénszaturáció	Gyógyszerspecifikus antitestek termelődése, neutralizáló antitestek termelődése, emelkedett vérnyomás

*Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal után, az infúzióval kapcsolatos reakciók/ injekció beadásnak helyén jelentkező reakciók a következőket tartalmazták: duzzanat, erythema, oedema, diszkomfort, urticaria, sápadtság, macula, és melegség.

Egy betegnél, akinél korábban már voltak légúti problémák, súlyos reakció alakult ki 3 órával az infúzió elindítása után (a kezelés 62. hetében), amely csalánkiütést és tracheostomiát igénylő légúti elzáródást okozott. Ennél a betegnél az IgE-teszt eredménye pozitív volt.

Továbbá azoknál a betegeknél, akik kórtörténetében súlyos, MPS I-gyel kapcsolatos felső légúti és pulmonáris rendellenességet tapasztaltak, súlyos reakciók léptek fel, pl. bronchospasmus, a légzés leállása, az arcon keletkezett ödéma (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

Egy összesen 20, 5 évnél fiatalabb és súlyos fenotípusú, 12 hónapon át kezelt betegen végzett II. fázisú vizsgálat alatt az Aldurazyme mellékhatásait az alábbiak foglalják össze. A mellékhatások mindegyike enyhe és közepes súlyosságú volt.

MedDRA Szervrendszer	MedDRA Javasolt kifejezés	Gyakoriság
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	Nagyon gyakori
	Hidegrázás	Nagyon gyakori
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	emelkedett vérnyomás	Nagyon gyakori
	csökkent oxigén-szaturáció	Nagyon gyakori

Egy IV. fázisú vizsgálatban 33 MPS I beteg kapta a következő 4 adagolási séma egyikét: 100 E/kg iv. hetente egyszer (ajánlott dózis), 200 E/kg iv. hetente egyszer, 200 E/kg iv. kéthetente egyszer vagy 300 E/kg kéthetente egyszer. Az ajánlott dózist kapó csoportban volt a legalacsonyabb azon betegek száma, akiknél gyógyszerrel összefüggő mellékhatások és infúzióval kapcsolatos reakciók jelentkeztek. Az infúzióval kapcsolatos reakciók típusa az egyéb klinikai vizsgálatokban megfigyeltekhez hasonló volt.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Immunogenitás

Majdnem minden betegnél kialakultak laronidáz-ellenes IgG-antitestek. A betegek többségénél a kezelés megkezdésétől számított 3 hónapon belül szerokonverzió jelentkezett. Bár a szerokonverzió a súlyosabb fenotípusú, 5 év alatti betegeknél többnyire 1 hónapon belül jelentkezett (átlagban 26 nap, szemben az 5 éves és ennél idősebb betegek 45 napos átlagával). A III. fázisú vizsgálat végére (vagy a vizsgálatból való korai kilépéskor) 13/45 betegnek nem volt RIP (radioimmunprecipitálás) módszerrel

kimutatható antitestje, beleértve azt a 3 beteget, akiknél sosem történt szerokonverzió. Azok a betegek, akikben nem, vagy alacsony volt az antitest-szint kifejezett vizelet GAG-szint csökkenést mutattak, míg a magas antitest-titerrel rendelkező betegek változó vizelet-GAG csökkenést mutattak. Mivel nincs egyértelmű összefüggés az IgG antitestszint és a klinikai hatásosság végpontjai között, ezért ennek a felismerésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Ezen túlmenően 60 betegben vizsgálták II. és III. fázisú vizsgálatok során az in vitro neutralizáló hatásokat. Négy beteg (három a III. fázisú vizsgálat és egy a II. fázisú vizsgálat során) mutatott igen csekély vagy alacsony szintű in vitro laronidáz enzim-gátló aktivitást, amely úgy tűnt, nem befolyásolta a készítmény klinikai hatásosságát és/vagy a vizeleti GAG-szint csökkenését.

Az antitestek jelenléte úgy tűnt, nem mutatott összefüggést az infúzióval kapcsolatos reakciók incidenciájával, habár az IKR-ek megjelenése rendszerint egybeesett az IgG antitestek kialakulásával. Az IgE antitestek előfordulását nem vizsgálták teljes mértékben.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A laronidáz nem megfelelő alkalmazása (túlادagolás és/vagy az ajánlottnál gyorsabb infúziós sebesség) mellékhatásokat okozhat. A laronidáz túl gyors beadása esetén hányinger, hasi fájdalom, fejfájás, szédülés, és dyspnoe jelentkezhet.

Ilyenkor, a beteg klinikai státuszának megfelelően, az infúzió beadását azonnal le kell állítani vagy a sebességet csökkenteni kell. Ha orvosilag indokolt, további beavatkozásra is szükség lehet.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Enzimek.

ATC kód: A16AB05.

Az MPS I betegség

A mukopoliszacharid tárolás rendellenességeit specifikus lizoszómális enzimek hiánya okozza, amelyek a glükózaminoglikánok (GAG) lebontásához szükségesek. Az MPS I heterogén és multisztémás rendellenesség, amelyet az α -L-iduronidáz lizoszómális hidroláz hiánya jellemez, mely a dermatán-szulfát és heparin-szulfát végső α -L-iduronikus maradványainak hidrolízisét katalizálja. A csökkent vagy hiányzó α -L-iduronidáz aktivitás a glükózaminoglikánok, a dermatán-szulfát és a heparin-szulfát felgyülemelését okozza sok sejttípusban és szövetben.

Hatásmechanizmus

Az enzimpótló terápia lényege olyan enzimaktivitás helyreállítása, amely elegendőnek bizonyul a felhalmozódott szubsztrátum hidrolíziséhez és a további felhalmozódás megakadályozásához. Az intravénás infúziót követően a laronidáz gyorsan eltűnik a keringésből, és a sejtek a lizoszómákba veszik fel, valószínűleg a mannóz-6-foszfát receptorok útján.

A tisztított laronidáz kb. 83 kDa molekulásúlyú glikoprotein. A laronidáz 628 aminosavból áll az N-terminus hasítása után. A molekulának 6, N-hez kapcsolódó oligoszacharid módosító helye van.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az Aldurazyme biztonságosságát és hatásosságát három klinikai vizsgálat során tanulmányozták. Az egyik klinikai vizsgálat elsősorban az Aldurazyme MPS I szisztémás megnyilvánulásaira gyakorolt hatására fektette a hangsúlyt, ilyenek a csökkent állóképesség, a restriktív tüdőbetegség, a felső légúti obstrució, beszűkült ízületi mozgások, hepatomegalia és látásromlás. Egy öt évnél fiatalabb betegeken végzett vizsgálat főként az Aldurazyme biztonságosságára és farmakokinetikájára irányult, de néhány hatásosság-mérésre is kiterjedt. A harmadik vizsgálat célja a különböző adagolási rend szerint adott Aldurazyme farmakodinámiás tulajdonságainak és biztonságosságának értékelése volt.

A betegség neurológiai manifesztációjának bármiféle javulására utaló klinikai adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre.

Az Aldurazyme biztonságosságát és hatásosságát 6–43 év közötti 45 betegen végzett, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos fázis III. vizsgálat során mérték fel. Habár olyan betegeket vontak be a vizsgálatba, akik a betegség teljes spektrumát képviselték, mégis többségük fenotípusa átmeneti volt és csupán egy beteg tartozott a súlyos fenotípusba. A betegeket a várhatónál 80%-kal kisebb forszírozott vitálkapacitással (FVC), ill. 6 perces állóképességgel és 5 méteres járóképességgel válogatták be a vizsgálatba.

A betegek összesen 26 héten át hetente egy alkalommal kaptak 100 E/kg Aldurazyme készítményt vagy placebo-t. Az elsődleges hatásossági végpontok a várható normális FVC százaléknak változásai, valamint a 6 perces sétáló-teszt (6MWT) során megtett teljes távolság voltak. Ezt követően az összes beteg nyílt meghosszabbított vizsgálatban vett részt, ahol mindannyian hetente megkapták a 100 E/kg Aldurazyme-t további 3,5 éven (182 héten) keresztül.

26 hetes kezelést követően az Aldurazyme-mal kezelt betegeknek a placebohoz képest javult a légzésfunkciójuk és a járáskészségük, ahogy az alábbiakban látható.

A fázis III., 26 hetes kezelés a placebo kezeléssel összevetve				
			p érték	Konfidencia intervallum (95%)
Az FVC várható százalékos értéke (százalék-pont)	átlag	5,6	-	
	közép	3,0	0,009	0,9 – 8,6
6 perces járás- teszt (méter)	átlag	38,1	-	
	közép	38,5	0,066	-2,0 – 79,0

A nyílt, meghosszabbított vizsgálat kimutatta ezeknek a hatásoknak a javulását és/vagy fennmaradását akár 208 héten keresztül az Aldurazyme/Aldurazyme-csoportban és 182 héten keresztül a Placebo/Aldurazyme-csoportban, ahogy az alábbi táblázatban látható.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	208. héten	182. héten
Átlag változás a kezelés előtti kiindulási szinthez képest		
Az FVC várható százalékos értéke (%) ¹	-1,2	-3,3
6 perces járasteszt (méter)	+39,2	+19,4
Apnoe/Hypopnoe Index (AHI)	-4,0	-4,8
A váll flexiós mozgástartománya (fokban)	+13,1	+18,3
CHAQ/HAQ korlátozottsági index ²	-0,43	-0,26

¹ Ebben az időszakban klinikailag nem szignifikáns a várt FVC százalék csökkenése, és az abszolút tüdőterfogatok a magasság változásával arányosan tovább emelkedtek a növésben levő pediátriai betegeken.

² Mindkét csoport túllépte a minimális, klinikailag jelentős különbséget (-0,24).

A kezelés előtt kóros májtérfogattal rendelkező 26 beteg közül 22 (85%) ért el normális májméretet a vizsgálat végére. Az első 4 hétben gyorsan csökkent a vizelettel ürített GAG mennyisége (µg/mg

kreatinin), amely a vizsgálat hátralevő részében szinten fennmaradt. A vizelet GAG-szintek 77%-kal csökkentek a placebo/Aldurazyme-, illetve 66%-kal az Aldurazyme/Aldurazyme-csoportokban. A vizsgálat végén a betegek egyharmada (15 a 45-ből) ért el normális vizelet GAG-szintet.

A betegség manifesztációjának betegek közötti heterogenitásának vizsgálatára összetett végpontot használtak, mely összegzi öt hatásossági változó klinikailag jelentős változását (várt normál FVC százalék, 6 perces járateszt távolság, váll flexiós mozgástartománya, AHI és látásélesség), az összesített reakció 26 betegnél javulás (58%), 10 betegnél (22%) változatlan állapot, illetve 9 betegnél (20%) pedig állapotromlás volt.

Egy fázis II., nyílt, 1 éves vizsgálat során elsősorban az Aldurazyme biztonságosságát és farmakokinetikáját tanulmányozták 20, a beválogatás időpontjában 5 évnél fiatalabb betegen (16 beteg súlyos fenotípusú, 4 pedig intermedier fenotípusú volt). A betegek rendszeres, hetenkénti infúzióban 100 E/ttkg Aldurazyme-ot kaptak, összesen 52 héten keresztül. Négy beteg a 22. heti emelkedett GAG-szint miatt egészen 200 E/ttkg-ot elérő dózisemelésen esett át az utolsó 26 hét során. Tizennyolc beteg fejezte be a vizsgálatot. Az Aldurazyme-ot mindkét dózisban jól tolerálták. Az átlagos vizelet GAG-szint 50%-kal csökkent a 13. hétre, majd 61%-kal a vizsgálat végére. A vizsgálat befejezésekor minden betegnél csökkent a májméret, és 50%-uk (9/18) normális májméretet ért el. A balkamra-hipertrófiás betegek aránya 53%-ról (10/19) 17%-ra (3/18) csökkent és a testfelszínre normalizált átlagos balkamra tömeg 0,9 Z-értékkel csökkent (n=17). Számos beteg mutatott magasság- (n=7) és súlynövekedést (n=3) az életkor Z-értékével kifejezve. A súlyos fenotípusú fiatalabb betegek (<2,5 évesek) és mind a négy intermedier fenotípusú beteg normális mértékű szellemi fejlődést mutatott, miközben a súlyos fenotípusú idősebb betegeknek korlátozottan javult vagy stagnált a kognitív funkció.

Az Aldurazyme különböző adagolási rendeknek a vizelet GAG-szintre, a máj térfogatára és a 6MWT-re gyakorolt farmakodinámiás hatásainak értékelésére egy IV. fázisú vizsgálatot végeztek. Ebben a 26-hetes nyílt vizsgálatban 33 MPS I beteg kapott Aldurazyme-ot a következő négy adagolási séma egyike szerint: 100 E/kg iv. hetente egyszer (ajánlott dózis), 200 E/kg iv. hetente egyszer, 200 E/kg iv. kéthetente egyszer vagy 300 E/kg kéthetente egyszer. Az ajánlott dózisznál magasabb adagok esetén nem mutatkozott egyértelmű előny. A kéthetente 200 E/kg iv. adagolás elfogadható alternatíva lehet olyan betegeknek, ahol a heti egyszeri infúzió beadása nehézségekbe ütközik. Arra azonban nincs bizonyíték, hogy e két adagolási séma hosszú távú klinikai hatásossága megegyezik.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A laronidáz 240 perces időtartamú, 100 E/ttkg adagolású intravénás alkalmazása után az 1., a 12. és a 26. héten mérték a farmakokinetikai tulajdonságokat.

Paraméter	1. infúzió	12. infúzió	26. infúzió
	Átlag ± SD	Átlag ± SD	Átlag ± SD
C_{max} (E/ml)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
AUC_∞ (h•E/ml)	0,930 ± 0,214	0,913 ± 0,445	1,191 ± 0,451
CL (ml/min/kg)	1,96 ± 0,495	2,31 ± 1,13	1,68 ± 0,763
V_z (l/kg)*	0,604 ± 0,172	0,307 ± 0,143	0,239 ± 0,128
V_{ss} (l/kg)**	0,440 ± 0,125	0,252 ± 0,079	0,217 ± 0,081
t_{1/2} (h)	3,61 ± 0,894	2,02 ± 1,26	1,94 ± 1,09

*Eloszlási térfogat

**Eloszlási térfogat steady state állapotban

A C_{max} folyamatos növekedést mutatott. Az eloszlási térfogat a kezelés folytatásával csökkent, amely valószínűleg az antitestképződéssel és/vagy a máj volumenének csökkenésével van összefüggésben. Az 5 évnél fiatalabb betegek farmakokinetikai profilja hasonló volt az idősebb, kevésbé súlyos betegekéhez.

A laronidáz fehérje, és metabolikus lebomlása peptid hidrolízissel történik.

Következésképpen a károsodott májműködés nem befolyásolja klinikailag szignifikáns módon a laronidáz farmakokinetikáját. A renális elimináció a clearance kis részét képezi (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény emberen való alkalmazásakor különös veszély nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-klorid
nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát
dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban felsorolt gyógyszereket.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üvegek:
3 év.

Hígított oldatok:

Mikrobiológiai biztonsági okokból a terméket azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, legfeljebb 24 órán át tárolható 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten, feltéve, hogy a hígítás ellenőrzött és igazoltan aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml koncentrátum oldatos infúzió (szilikonizált klórbutil gumi) dugóval, (alumínium) kupakkal, valamint lepattintható (polipropilén) koronggal lezárt (I. típusú) injekciós üvegben.

Kiszerelés: 1, 10, 25 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Mindegyik Aldurazyme-ot tartalmazó üveg egyszeri használatra készült. Az infúziós oldathoz szükséges koncentrátumot aszeptikus körülmények között fel kell hígítani 9 mg/ml (0,9%) nátrium klorid infúziós oldattal. A hígított Aldurazyme oldat beadásakor ajánlott 0,2 µm-es, beépített szűrővel ellátott infúziós szerelést használni.

A 0,9%-os nátrium-klorid oldattal elkészített 100 E/ml Aldurazyme oldatos infúzióhoz való koncentrátum ozmolalitása 415 – 505 mOsm/kg, pH-ja pedig 5,2 – 5,9.

Az Aldurazyme infúzió elkészítése (Aszeptikus körülmények között kell elvégezni)

- Határozzuk meg a hígítandó injekciós üvegek számát a beteg súlya alapján. Kb. 20 perccel korábban vegyük ki a szükséges számú injekciós üveget a hűtőszekrényből, hogy szobahőmérsékletre felmelegedjenek (30 °C alatt).
- Hígítás előtt vizsgáljuk meg az üveget, hogy látunk-e benne szemcsés anyagot, vagy elszíneződést. A tiszta, legfeljebb enyhén opálos, színtelen esetleg halványsárga színű oldatban nem lehetnek látható részecskék. Részecskéket tartalmazó vagy elszíneződést mutató üvegeket nem szabad felhasználni.
- Határozzuk meg az infúzió teljes mennyiségét a beteg egyéni testsúlya alapján, vagy 100 ml (ha a beteg testsúlya nem haladja meg a 20 kg-ot), vagy 250 ml (ha a testsúly 20 kg felett van) 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldatot.
- A beadandó Aldurazyme teljes mennyiségének megfelelő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatot az infúziós zsákból ki kell szívni, ez nem kerül felhasználásra.
- Az Aldurazyme üvegekből a szükséges mennyiséget ki kell szívni, és a kiszívott mennyiségeket elegyíteni kell.
- Az egyesített Aldurazyme mennyiségeket a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldathoz adjuk.
- Az infúziós oldatot óvatosan megkeverjük.
- Használat előtt ellenőrizzük az üvegeket, hogy látunk-e benne szemcsés anyagot. Kizárólag tiszta és színtelen, szilárd részecskét nem tartalmazó oldatot szabad felhasználni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/253/001-003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2003. június 10.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. június 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések kulcsüzenetei

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az összes tagállamban, ahol a laronidázt forgalmazzák és/vagy az infúzió otthoni beadása engedélyezett, valamennyi egészségügyi szakember, aki várhatóan felírja, kiadja vagy beadja a laronidázt, a helyi követelményekkel/nemzeti egészségügyi rendszerrel összhangban hozzáférjen/megkapja a következő oktatási útmutatót:

- Az infúzió otthoni beadásával kapcsolatos útmutató egészségügyi szakemberek számára

Ezenkívül, a kezelő-/felíró orvosnak át kell adni a betegnek/gondozónak a forgalomba hozatali engedély jogosultjától kapott alábbi oktatási útmutatót.

- Egy infúziós naplót is tartalmazó, az infúzió otthoni beadásával kapcsolatos útmutató a beteg/gondozó számára

Egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyag: az infúzió otthoni beadásával kapcsolatos útmutató egészségügyi szakemberek számára

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak az alábbi legfontosabb biztonsági információkat kell tartalmaznia annak érdekében, hogy segítse az egészségügyi szakembert az infúziót az otthonában kapó beteg ellátásában.

Információk a laronidázt felíró orvos számára:

- Az infúzió otthoni beadására való alkalmasság megállapításának kritériumai
- Az infúzió otthoni beadásának követelményei és azok megszervezése, ideértve a felszerelést, a premedikációt és a sürgősségi ellátást.

Információk a laronidázt beadó egészségügyi szakember számára:

- A beteg orvosi vizsgálata az infúzió otthoni beadása előtt.
- Az infúzió otthoni beadásának követelményei és azok megszervezése, ideértve a felszerelést, a premedikációt és a sürgősségi ellátást.
- A laronidáz elkészítésének és beadásának leírása, ideértve az elkészítés, a feloldás, a hígítás és a beadás minden lépését.
- Az infúziós reakciók jeleivel és tüneteivel kapcsolatos információk és ezek jelentkezése esetén a mellékhatások kezelésére vonatkozó ajánlások.

Betegeknek szóló oktatóanyag: egy infúziós naplót is tartalmazó, az infúzió otthoni beadásával kapcsolatos útmutató betegek/gondozók számára

A betegeknek/gondozóknak szóló útmutatónak az alábbi legfontosabb biztonsági információkat kell tartalmaznia:

- Információk a túlérzékenységi reakciók kockázatára vonatkozóan, ideértve a túlérzékenységi reakciók jeleit és tüneteit, valamint ezek jelentkezése esetén a kezelésre vonatkozó ajánlások.
- Az infúziós napló az infúzió beadásának feljegyzésére, valamint a gyógyszer okozta infúziós reakciók dokumentálására szolgál, ideértve az allergiás típusú túlérzékenységi reakciókat az infúzió beadása előtt, alatt és után.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ (1 INJEKCIÓS ÜVEG, 10 INJEKCIÓS ÜVEG, 25 INJEKCIÓS ÜVEG)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aldurazyme, 100 E/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
laronidáz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 E laronidáz 1 ml-enként.
Minden 5 ml-es injekciós üveg 500 E laronidázt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
nátrium-klorid,
nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát,
dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát,
poliszorbát 80,
injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg koncentrátum oldatos infúzióhoz.
10 injekciós üveg koncentrátum oldatos infúzióhoz.
25 injekciós üveg koncentrátum oldatos infúzióhoz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag egyszeri használatra.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/253/001 1 Injekciós üveg
EU/1/03/253/002 10 Injekciós üveg
EU/1/03/253/003 25 Injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Aldurazyme, 100 E/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
laronidáz
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA**

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolandó.

Sanofi B.V.-NL

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

Aldurazyme, 100 E/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz laronidáz

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Aldurazyme és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aldurazyme alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Aldurazyme-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aldurazyme-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Aldurazyme és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Aldurazyme azon betegek kezelésére használatos, akik MPS I (I-es típusú mukopoliszacharidózis) betegségben szenvednek. A betegség nem neurológiai jellegű tüneteinek kezelésére adják.

Az MPS I-ben szenvedő betegekben alacsony szinten van jelen, vagy hiányzik az α -L-iduronidáz enzim, mely bizonyos anyagokat (glükózaminoglikánokat) bont le a szervezetben. Ennek eredményeként ezek az anyagok nem kerülnek lebontásra és feldolgozásra úgy, ahogy kellene. A szervezet számos szövetében felhalmozódnak, mely az MPS I tüneteit okozza.

Az Aldurazyme egy mesterséges enzim, melyet laronidáznak hívnak. Ez pótolni tudja az MPS I betegségben hiányzó természetes enzimet.

2. Tudnivalók az Aldurazyme alkalmazása előtt

Ön nem kaphat Aldurazyme-et:

Ha allergiás a laronidázra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aldurazyme alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az Aldurazyme-kezelés során a következők jelentkeznek Önél:

- Allergiás reakciók, köztük egy súlyos allergiás reakció (anafilaxia) – lásd lentebb a 4. pontban: „Lehetséges mellékhatások”. Ezen reakciók némelyike életveszélyes is lehet. A tünetek közé tartozik a tüdő nem megfelelő működése (légzési elégtelenség/distressz), a sípoló légzés (stridor), és egyéb tünetek, melyeket a légutak szűkülete okoz, a szapora légzés, a légutak izmainak erőteljes összehúzódása, amely nehézlégzést (hörgőgörcs) okoz, a szervezet szöveteinek oxigénhiánya (hipoxia), az alacsony vérnyomás, a lassú szívverés, vagy a viszkető bőrkiütés (urtikária).

- Infúzióval kapcsolatos reakciók, azaz minden olyan mellékhatás, amely az infúzió alatt, illetve az infúziós kezelés napjának végéig jelentkezik (a tüneteket lásd a 4. pontban: „Lehetséges mellékhatások”).

Abban az esetben, ha ezek a reakciók jelentkeznek, az Aldurazyme infúziót azonnal le kell állítani és orvosának meg kell kezdenie a megfelelő kezelést.

Ezek a reakciók különösen súlyosak is lehetnek, ha önnek már van MPS I-okozta felsőlégúti szűkülete.

Az allergiás típusú reakciók megelőzésére további gyógyszereket kaphat, például antihisztaminokat, lázcsillapítót (például paracetamolt), és/vagy kortikoszteroidokat.

Kezelőorvosa azt is el fogja dönteni, hogy Ön továbbra is kaphatja-e az Aldurazyme-kezelést.

Egyéb gyógyszerek és az Aldurazyme

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha klorokint vagy prokaint tartalmazó gyógyszereket szed, mert fennáll a lehetősége, hogy ezek csökkentik az Aldurazyme hatását.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Nincs elegendő tapasztalat az Aldurazyme terhes nők esetében történő alkalmazásáról. Az Aldurazyme-ot a terhesség alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben.

Nem ismeretes, hogy az Aldurazyme megjelenik-e az anyatejben. Az Aldurazyme kezelés alatt a szoptatás leállítása javasolt.

Nem ismert, hogy az Aldurazyme hatással van-e a termékenységre.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

Az Aldurazyme nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 30 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,5%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni az Aldurazyme-ot?

Használati utasítás – hígítás és alkalmazás

Az infúzióhoz szükséges koncentrátumot az alkalmazás előtt fel kell hígítani, és intravénásan kell alkalmazni (lásd az egészségügyi szakembereknek szóló információt).

Az Aldurazyme kezelést megfelelő klinikai környezetben kell elvégezni, ahol a sürgősségi esetekre állandó készenlétben áll az újraélesztő felszerelés.

Az infúzió otthoni beadása

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Önnek az otthonában adják be az infúziót, ha ez az Ön esetében biztonságos és kényelmes. Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik Önnél az Aldurazyme infúzió beadása során, a beadó személyzet leállíthatja az infúziót és megfelelő orvosi kezelést indíthat.

Adagolás

Az Aldurazyme javasolt beadási rendje 100 E/testsúlykg hetente egyszer, intravénás alkalmazásban. A kezdeti, 2 E/kg/h infúziós sebességet tizenöt percenként növelhetjük, legfeljebb 43 E/kg/h sebességre, amennyiben a beteg jól viseli. A teljes mennyiséget kb. 3–4 óra alatt kell beadni.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Ha nem kapott meg egy Aldurazyme infúziót

Ha valamilyen okból nem kapott meg egy Aldurazyme infúziót, kérjük, vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.

Ha az előírtnál több Aldurazyme-ot kapott

Az Aldurazyme túl nagy adagban vagy túl gyors infúziós sebességgel történő alkalmazásakor mellékhatások jelentkezhetnek. A túl gyorsan beadott Aldurazyme infúzió hányingert, hasi fájdalmat, fejfájást, szédülést, és nehézlégzést (diszpnóé) okozhat. Ilyenkor az infúzió beadását azonnal le kell állítani vagy beadás sebességét csökkenteni kell. Kezelőorvosa azt is el fogja dönteni, hogy szükség van-e további teendőkre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatásokat leginkább akkor lehetett megfigyelni, amikor a betegek a gyógyszert kapták vagy rövidebb idővel azután (infúzióval összefüggő reakciók). Ha bármilyen hasonló reakciót tapasztal, kérjük **azonnal keresse fel kezelőorvosát**. Minél hosszabb ideje kapták a betegek az Aldurazyme-ot, annál jobban csökkent a reakciók száma. A reakciók többsége enyhe vagy közepes erősségű volt. Mindamelllett az Aldurazyme infúziót 3 órán keresztül vagy tovább kapó betegeknél súlyos, a szervezet egészét érintő allergiás reakciót (anafilaxiás reakciót) észleltek. Az efféle súlyos allergiás reakciók tünetei közül néhány, például a súlyos nehézlégzés, a torokduzzanat, az alacsony vérnyomás, az alacsony oxigénszint életveszélyes volt. Annál a néhány betegnél, akiknek a kórtörténetében súlyos, az MPS I-gyel összefüggő felső légúti és tüdőbetegség szerepelt, súlyos reakciók léptek fel, például hörgőgörcs (légútszűkület), légzésleállás és az arc feldagadása. A hörgőgörcs és a légzésleállás előfordulási gyakorisága nem ismert. A súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás reakciók) és az arcduzzanat gyakran előfordulnak, akár 10 emberből 1-et érinthetnek.

A nagyon gyakori (10 emberből több mint 1-et érinthet) nem súlyos tünetek közé a következők tartoznak:

- fejfájás,
- hányinger,
- hasi fájdalom,
- kiütés,
- ízületi betegség,
- ízületi fájdalom,
- hátfájás,
- végtagfájdalom,
- kipirulás,
- láz, hidegrázás,
- emelkedett pulzusszám,
- emelkedett vérnyomás
- reakció az infúzió beadásának helyén, például duzzanat, vörösség, folyadékfelhalmozódás, diszkomfort érzés, viszkető kiütés, sápadt bőr, bőrelszíneződés, vagy melegségérzés.

Az egyéb mellékhatások közé a következők tartoznak:

Gyakori (10 emberből legfeljebb 1-et érinthet)

- hőemelkedés
- fülcsengés
- szédülés
- köhögés
- nehézlégzés
- hányás
- hasmenés
- a bőr alatti területek gyors feldagadása az arcon, a torokban, a karokon és a lábakon, amely életveszélyes is lehet, ha torokduzzanat elzárja a légutakat
- csalánkiütés
- viszketés
- hajhullás
- hideg-verejtékezés, fokozott verejtékezés
- izomfájdalom
- sápadtság
- a kezek vagy a lábak hidegsége
- melegségérzés, fázás
- fáradtság
- influenzaszerű betegség
- fájdalom az injekció beadásának helyén
- nyugtalanság

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg)

- allergiás reakciók (túlérzékenység)
- kórosan lassú szívverés
- emelkedett vagy jelentősen magas vérnyomás
- gégeduzzanat
- a bőr kékes elszíneződése (a vér alacsonyabb oxigéntartalma következtében)
- szapora légzés
- a bőr kivörösödése
- a gyógyszer kiszivárgása a környező szövetekbe az injekció beadásának helyén, ahol károsodást okozhat
- a tüdő nem megfelelő működése (légzési elégtelenség)
- torokduzzanat
- sípoló légzés
- nehézlégzést okozó légúti szűkület
- ajakduzzanat
- nyelvduzzanat
- folyadékviszatarlás okozta duzzanat, elsősorban a bokánál és a lábfejnél
- gyógyszer-specifikus antitestek termelődése (a gyógyszer hatására termelődő fehérje a vérben)
- a gyógyszer hatását semlegesítő antitestek termelődése

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található-elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Aldurazyme-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő {Felh.} után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üvegek:

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon szennyvízbe vagy háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Aldurazyme

- A készítmény hatóanyaga laronidáz. 100 E laronidázt tartalmaz az oldat milliliterenként. 500 E laronidázt tartalmaz 5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

Milyen az Aldurazyme külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Aldurazyme infúzióban alkalmazott koncentrátum. Átlátszó, legfeljebb enyhén opálos, színtelen esetleg halványsárga színű oldat.

Kiszerezés: 1, 10, 25 injekciós üveg. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi B.V., Paasheuwelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Hollandia.

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Magyarország

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

България

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

Malta

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

Česká republika

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

Nederland

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

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Norge

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

Deutschland

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Ez a tájékoztató az EU/EEA összes nyelvén rendelkezésre áll az Európai Gyógyszerügynökség honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Mindegyik Aldurazyme-ot tartalmazó üveg egyszeri használatra készült. Az infúziós oldathoz szükséges koncentrátumot aseptikus körülmények között fel kell hígítani 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldattal. A hígított Aldurazyme oldat beadásakor ajánlott 0,2 µm-es in-line szűrővel ellátott infúziós készüléket használni.

Mikrobiológiai biztonsági okokból a terméket azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, legfeljebb 24 órán át tárolható 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten, feltéve, hogy a hígítás ellenőrzött és igazoltan aseptikus körülmények között történt.

Az Aldurazyme ugyanabban az infúzióban más gyógyszerkészítményekkel nem keverhető.

Az Aldurazyme infúzió elkészítése (Aseptikus körülmények között kell elvégezni)

- Határozzuk meg a hígítandó injekciós üvegek számát a beteg súlya alapján. Kb. 20 perccel korábban vegyük ki a szükséges számú injekciós üveget a hűtőszekrényből, hogy szobahőmérsékletre felmelegedjenek (30 °C alatt).
- Hígítás előtt vizsgáljuk meg az üveget, hogy látunk-e benne szemcsés anyagot, vagy elszíneződést. A tiszta, legfeljebb enyhén opálos, színtelen esetleg halványsárga színű oldatban nem lehetnek látható részecskék. Részecskéket tartalmazó vagy elszíneződést mutató üvegeket nem szabad felhasználni.
- Határozzuk meg az infúzió teljes mennyiségét a beteg egyéni testsúlya alapján, vagy 100 ml (ha a beteg testsúlya nem haladja meg a 20 kg-ot), vagy 250 ml (ha a testsúly 20 kg felett van) (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldatot.
- A beadandó Aldurazyme teljes mennyiségének megfelelő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatot az infúziós zsákból ki kell szívni, ez nem kerül felhasználásra.
- Az Aldurazyme üvegekből a szükséges mennyiséget ki kell szívni, és a kiszívott mennyiségeket elegyíteni kell.
- Az egyesített Aldurazyme mennyiségeket a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldathoz adjuk.
- Az infúziós oldatot óvatosan megkeverjük.
- Használat előtt ellenőrizzük az üveget, hogy látunk-e benne szemcsés anyagot. Kizárólag tiszta és színtelen, szilárd részecskét nem tartalmazó oldatot szabad felhasználni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.