

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aldurazyme 100 V/ml koncentratas infuziniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml yra 100 V (apie 0,58 mg) laronidazės.
Kiekviename 5 ml flakone yra 500 V laronidazės.

Aktyvumo vienetas (V) apibrėžiamas kaip fermento kiekis, galintis per minutę hidrolizuoti vieną mikromolį substrato (4-MUI).

Laronidazė yra rekombinacinė žmogaus α -L-iduronidazė ir yra gaminama DNR rekombinacijos technologija naudojant kuniškojo žiurkėno kiaušidžių ląstelių kultūrą.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurių poveikis žinomas

Kiekviename 5 ml flakone yra 1,29 mmol natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.
Skaidrus ar truputį opalescuojantis, bespalvis arba šviesiai geltonas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Aldurazyme rekomenduojamas ilgalaikiai fermento papildymo terapijai pacientams, kuriems patvirtinta mukopolisacharidozė I (MPS I; α -L-iduronidazės trūkumas) diagnozė, gydyti ne neurologinius ligos pasireiškimus (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Aldurazyme turi prižiūrėti gydytojas, turintis patirties gydant pacientus segančius MPS I ar kitomis paveldimomis medžiagų apykaitos ligomis. Aldurazyme turi būti vartojamas tinkamoje medicinos įstaigoje, turinčioje paruoštą gaivinimo įrangą skubios medicininės pagalbos atveju.

Dozavimas

Rekomenduojamas Aldurazyme dozavimo režimas yra 100 V/kg kūno svorio, suleidžiamas kartą per savaitę.

Vaikų populiacija

Vaikams galima skirti tokią pačią dozę kaip suaugusiesiems.

Senyviems žmonėms

Aldurazyme saugumas ir efektyvumas vyresniems kaip 65 metų pacientams neįvertintas, todėl tokiems pacientams negali būti rekomenduojamas joks dozavimo režimas.

Pacientams, kuriems nustatytas inkstų arba kepenų nepakankamumas

Aldurazyme saugumas ir efektyvumas pacientams su inkstų arba kepenų nepakankamumu neįvertintas, todėl tokiems pacientams negali būti rekomenduojamas joks dozavimo režimas.

Vartojimo metodas

Aldurazyme vartojamas intraveninės infuzijos būdu.

Pradinis infuzijos greitis 2 V/kg/h gali būti palaipsniui kas penkiolika minučių didinamas, jei tai toleruojama, iki maksimalaus 43 V/kg/h greičio. Bendras vaisto kiekis turi būti suleistas maždaug per 3–4 valandas. Informacija apie paruošiamąjį gydymą pateikta 4.4 skyriuje.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Infuzija namuose

Pacientams, kurie gerai toleruoja infuzijas ir kuriems kelis mėnesius nepasireiškė vidutinio sunkumo ar sunkių su infuzija susijusių reakcijų (SISR), galima apsvarstyti galimybę Aldurazyme infuzijas atlikti namuose. Sprendimas, kad pacientas gali pradėti infuzijas namuose, turi būti priimtas įvertinus ir rekomendavus gydančiam gydytojui.

Sveikatos priežiūros specialistams turi būti sukurta ir prieinama infuzijos namuose infrastruktūra, priemonės ir procedūros, įskaitant mokymus. Namuose atliekamą infuziją turi prižiūrėti sveikatos priežiūros specialistas, kuris turi būti visada pasiekiamas infuzijos namuose metu ir tam tikrą laiką po infuzijos. Gydantis gydytojas ir (arba) slaugytojas turi suteikti tinkamą informaciją pacientui ir (arba) globėjui prieš pradėdant infuzijas namuose.

Atliekant infuzijas namuose, dozė ir infuzijos greitis turi išlikti stabilūs ir negali būti keičiami be sveikatos priežiūros specialisto priežiūros.

Jeigu pacientui atliekant infuziją namuose pasireiškia nepageidaujamos reakcijos, reikia nedelsiant sustabdyti infuziją ir pradėti tinkamą gydymą (žr. 4.4 skyrių). Vėlesnes infuzijas gali tekti atlikti ligoninėje ar tinkamoje ambulatorinėje įstaigoje, kol tokių nepageidaujamų reakcijų nebus pasireiškę.

4.3 Kontraindikacijos

Labai padidėjęs jautrumas (pvz., anafilaksinė reakcija) veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksiją)

Pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją, pasireiškusias Aldurazyme gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Kai kurios iš šių reakcijų buvo pavojingos gyvybei ir pasireiškė kvėpavimo nepakankamumu / distresu, stridoru, obstrukciniu kvėpavimo takų sutrikimu, hipoksija, hipotenzija, bradikardija ir dilgėline.

Skiriant Aldurazyme, turi būti parengtos atitinkamos medicininės pagalbos priemonės, įskaitant kardiopulmoninio gaivinimo įrangą.

Jeigu pasireiškia anafilaksija arba kitokia sunki padidėjusio jautrumo reakcija, Aldurazyme infuziją būtina nedelsiant nutraukti. Jeigu svarstoma galimybė MPS I sergantiems pacientams skirti epinefriną, būtina imtis atsargumo priemonių, nes šiems pacientams dažniau pasireiškia vainikinių arterijų liga. Pacientams, kuriems yra sunkus padidėjęs jautrumas, gali būti svarstoma desensibilizacijos Aldurazyme procedūra. Jeigu nusprendžiama vaistinį preparatą skirti kartotinai, būtinas ypatingas atsargumas ir turi būti parengtos atitinkamos gaivinimo priemonės.

Jeigu pasireiškia lengvų ar vidutinio sunkumo padidėjusio jautrumo reakcijų, galima sumažinti infuzijos greitį arba ją laikinai sustabdyti.

Jeigu pacientas infuziją toleruoja, dozę galima didinti tol, kol bus pasiekta patvirtinta dozė.

Su infuzija susijusios reakcijos (SISR)

Pranešta apie SISR, kurios apibrėžiamos kaip bet koks susijęs nepageidaujamas reiškinys infuzijos metu arba iki infuzijos dienos pabaigos, pasireiškusias Aldurazyme gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurie Aldurazyme infuzijos metu serga ūmine gretutine liga, yra didesnė SISR pasireiškimo rizika. Prieš skiriant Aldurazyme reikia atidžiai įvertinti paciento klinikinę būklę.

Kai Aldurazyme skiriamas pirmą kartą arba kartotinai po gydymo sustabdymo, rekomenduojama iki infuzijos pradžios likus maždaug 60 minučių skirti parengtinių vaistinių preparatų (antihistamininių ir (arba) antipiretikų), kad būtų sumažinta galima SISR pasireiškimo rizika. Atsižvelgiant į klinikinę būklę, galima apsvastyti parengtinių vaistinių preparatų skyrimo reikalingumą atliekant kitas Aldurazyme infuzijas. Gydymo atnaujinimo po ilgalaikės pertraukos patirties yra mažai, todėl būtina imtis atsargumo priemonių, nes po gydymo pertraukos teoriškai padidėja padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškimo rizika.

Gauta pranešimų apie sunkias SISR, pasireiškusias pacientams, jau turintiems sunkių viršutinių kvėpavimo takų pažeidimų, todėl būtent šie pacientai turėtų būti ir toliau atidžiai stebimi. Aldurazyme infuzijas jiems galima atlikti tik tinkamoje medicinos įstaigoje, turinčioje paruoštą reanimacijos įrangą kritiniam atvejui.

Vienos sunkios SISR atveju reikia sustabdyti infuziją iki tol, kol simptomai išnyks, ir apsvastyti simptominio gydymo (pvz., antihistamininiais vaistiniais preparatais ir antipiretikais / priešuždegiminiais vaistiniais preparatais) skyrimo reikalingumą. Būtina įvertinti kartotinio Aldurazyme skyrimo po sunkių SISR pasireiškimo naudą ir riziką. Infuziją galima atnaujinti sumažinus infuzijos greitį iki 1/2 – 1/4 infuzijos greičio, kuriam esant pasireiškė reakcija. Pasikartojus vidutinio sunkumo SISR arba gydymą atnaujinant po vienos sunkios SISR, būtina apsvastyti parengtinių vaistinių preparatų (antihistamininių vaistinių preparatų ir (arba) antipiretikų / priešuždegiminių vaistinių preparatų ir (arba) kortikosteroidų) skyrimo reikalingumą ir sumažinti infuzijos greitį iki 1/2 – 1/4 infuzijos greičio, kuriam esant pasireiškė ankstesnė reakcija. Jeigu pasireiškia lengva arba vidutinio sunkumo SISR, reikia apsvastyti simptominio gydymo (pvz., antihistamininiais vaistiniais preparatais ir antipiretikais / priešuždegiminiais vaistiniais preparatais) skyrimo reikalingumą ir (arba) sumažinti infuzijos greitį iki pusės infuzijos greičio, kuriam esant pasireiškė reakcija.

Jeigu pacientas infuziją toleruoja, dozę galima didinti tol, kol bus pasiekta patvirtinta dozė.

Imunogeniškumas

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuoto III fazės klinikinio tyrimo duomenimis, tikėtina, kad beveik visiems pacientams susidarys IgG antikūnų prieš laronidazę, paprastai per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios.

Kaip ir vartojant bet koki intraveninį baltyminių vaistinių preparatų, galimos sunkios alerginio tipo padidėjusio jautrumo reakcijos.

SISR ir padidėjusio jautrumo reakcijų gali atsirasti nepriklausomai nuo to, ar atsiranda antikūnų prieš vaistinių preparatų (angl. *anti-drug antibodies*, ADA).

Pacientams, kuriems atsirado antikūnų arba pasireiškė SISR simptomų, Aldurazyme infuzijos metu reikia imtis atsargumo priemonių (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Aldurazyme gydomus pacientus reikia atidžiai stebėti ir būtina pranešti apie visus su infuzija susijusių reakcijų, uždelstų reakcijų ir galimų imunologinių reakcijų atvejus. Turi būti reguliariai atliekami

antikūnų tyrimai, įskaitant IgG, IgE, su fermento aktyvumu ar fermento reabsorbicija susijusius neutralizuojamuosius antikūnus, ir apie jų rezultatus pranešama.

Klinikinių tyrimų metu SISR paprastai buvo kontroliuojamos sumažinus infuzijos greitį ir (prieš infuziją) pacientams skyrus antihistamininių vaistinių preparatų ir (arba) antipiretikų (paracetamolio arba ibuprofeno), taip sudarant sąlygas tęsti gydymą.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato flakone yra 30 mg natrio, tai atitinka 1,5 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio, ir jis leidžiamas į veną atskiedus 0,9% natrio chlorido infuziniu tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Atsižvelgiant į jo metabolizmą, laronidazė vargu ar galėtų dalyvauti citochromo P450 sąlygojamose sąveikose.

Dėl galimos sąveikos su intraląstelinio laronidazės pasisavinimu, Aldurazyme negalima gydyti kartu su chlorokvinu arba prokainu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra patikimų duomenų apie Aldurazyme vartojimą nėštumo metu. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui arba postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Todėl Aldurazyme nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Laronidazė gali patekti į pieną. Kadangi duomenų apie per motinos pieną gaunamos laronidazės poveikį naujagimiams nėra, rekomenduojama Aldurazyme gydymo metu maitinimą krūtimi nutraukti.

Vaisingumas

Nėra klinikinių duomenų apie laronidazės poveikį vaisingumui. Ikiklinikiniai duomenys neparodė jokių reikšmingų rezultatų (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dauguma susijusių nepageidaujamų reiškinių, pastebėtų klinikinių tyrimų metu, buvo klasifikuojami kaip su infuzija susijusios reakcijos (SISR), kurias patyrė 53% pacientų III fazės tyrimo metu (gydymo trukmė iki 4 metų) ir 35% jaunesnių negu 5 metų tiriamųjų (gydymo trukmė iki 1 metų). Kai kurios SISR buvo sunkios. Su laiku šių reakcijų skaičius mažėjo. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, pykinimas, pilvo skausmas, išbėrimas, sąnarių skausmas, nugaros skausmas, galūnių skausmas, paraudimas, karščiavimas, infuzijos vietos reakcijos, padidėjęs kraujospūdis, sumažėjęs deguonies įsotinimas, tachikardija ir šalčio krėtimas. Vaistiniame preparate esant rinkoje gauta pranešimų apie su infuzija susijusias reakcijas tokias, kaip cianozė, hipoksija, tachipnėja, karščiavimas, vėmimas, šalčio krėtimas, eritema. Kai kurios iš jų buvo sunkios.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

3-ios tyrimo fazės ir jos pratęsimo metu nepageidaujamos reakcijos į Aldurazyme, pasireiškusios iš viso 45 iki 4 metų gydytiems 5 metų ir vyresniems pacientams, nurodytos žemiau pateiktoje lentelėje pagal organų sistemų klases ir suskirstytos pagal šias dažnio kategorijas: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni

(nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Dėl mažo pacientų skaičiaus, vienam pacientui pasireiškusi nepageidaujama reakcija klasifikuojama kaip dažna.

MedDRA organų sistemų klasės	Labai dažni	Dažni	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai		anafilaksinė reakcija	padidėjęs jautrumas
Psichikos sutrikimai		neramumas	
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas	parestezija, galvos svaigimas	
Širdies sutrikimai		tachikardija	bradikardija
Kraujagyslių sutrikimai	veido ir kaklo paraudimas	hipotenzija, išblyškimas, periferinis šaltumas	hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		kvėpavimo distresas, dusulys, kosulys	cianozė, hipoksija, tachipnėja, bronchų spazmai, kvėpavimo sustojimas, gerklų edema, kvėpavimo nepakankamumas, ryklės patinimas, stridoras, obstrukcinis kvėpavimo takų sutrikimas
Virškinimo trakto sutrikimai	pykinimas, pilvo skausmas	vėmimas, viduriavimas	lūpų patinimas, liežuvio patinimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas	angioneurozinė edema, veido tinimas, dilgėlinė, niežėjimas, šaltas prakaitas, alopecija, prakaitavimas	eritema, veido edema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	artropatija, artralgija, nugaros skausmas, galūnių skausmas	raumenų ir kaulų skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	karščiavimas, reakcija infuzijos vietoje*	šalčio krėtimas, karščio pojūtis, šalčio pojūtis, nuovargis, į gripą panašus negalavimas, skausmas injekcijos vietoje	vaisto pratekėjimas už kraujagyslės ribų, periferinė edema
Tyrimai		padidėjusi kūno temperatūra, sumažėjęs kraujo išotinimas deguonimi	vaistiniam preparatui specifiniai antikūnai, neutralizuojamieji antikūnai, padidėjęs kraujospūdis

* Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką pastebėtos šios infuzijos / injekcijos vietos reakcijos: patinimas, eritema, edema, diskomfortas, dilgėlinė, blyškumas, dėmė ir šiluma.

Vienam pacientui, jau turinčiam kvėpavimo takų sutrikimų, praėjus trimis valandoms nuo infuzijos pradžios (62-ą gydymo savaitę) prasidėjo stipri reakcija, pasireiškianti urtikarija ir kvėpavimo takų obstrukcija, pareikalavusia tracheotomijos. Šio paciento IgE testas buvo teigiamas.

Taip pat keliems pacientams, kuriems seniau buvo sunkių, su MPS I susijusių, viršutinių kvėpavimo takų ir plaučių sutrikimų, pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant bronchų spazmą, kvėpavimo sustojimą ir veido edemą (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Nepageidaujamos Aldurazyme reakcijos, pastebėtos II fazės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo ne ilgiau kaip 12 mėnesių gydomų 20 jaunesnių kaip 5 metų pacientų, daugiausia sergančių sunkia ligos forma, metu, išvardytos toliau. Jos buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo.

MedDRA organų sistemų klasės	MedDRA Pageidaujamas terminas	Dažnis
Širdies sutrikimai	tachikardija	labai dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	karščiavimas	labai dažni
	šalčio krėtimas	labai dažni
Tyrimai	padidėjęs kraujospūdis	labai dažni
	sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi	labai dažni

IV fazės tyrime 33 MPS I sergantiems pacientams buvo taikomas 1 iš 4 dozavimo režimų: 100 VV/kg į veną kiekvieną savaitę (rekomenduojama dozė), 200 VV/kg į veną kiekvieną savaitę, 200 VV/kg į veną kas dvi savaites arba 300 VV/kg į veną kas dvi savaites. Rekomenduojamos dozės grupėje pacientams pasitaikė mažiausiai nepageidaujamų reakcijų ir su infuzija susijusių šalutinių reakcijų. Su infuzija susijusių šalutinių reakcijų pobūdis buvo panašus kaip ir kitų klinikinių tyrimų metu.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Imunogeniškumas

Beveik visų pacientų organizme susidarė laronidazės IgG antikūnų. Dauguma pacientų serokonvertavo per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios; tuo tarpu jaunesniems kaip 5 metų sunkesnio fenotipo pacientams serokonversija pasireiškė per 1 mėnesį (vidutiniškai per 26 dienas palyginus su 45 dienomis 5 metų ir vyresniems vaikams). III fazės tyrimo pabaigoje (arba ankstyvo tyrimo nutraukimo metu) 13 iš 45 pacientų organizme antikūnų nebuvo aptikta radioimunoprecipitacijos (RIP) tyrimo metu, įskaitant ir 3 pacientus, kuriems niekada nebuvo nustatyta serokonversijos. Pacientams, kurių organizme nebuvo antikūnų ar jų buvo maži kiekiai, GAG kiekis šlapime labai sumažėjo, o pacientams, kurių organizme buvo didelis antikūnų titras, GAG kiekio šlapime sumažėjimas buvo nepastovus. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma, kadangi nėra pastovaus ryšio tarp IgG antikūnų kiekio ir klinikinio veiksmingumo rezultatų.

Be to, 60 pacientų II ir III fazės tyrimų metu buvo atliktas neutralizuojamojo poveikio in vitro tyrimas. Keturiems pacientams (trims 3 fazės tyrimuose ir vienam 2 fazės tyrimuose) buvo stebimas ribinis arba mažas in vitro laronidazės fermentinio aktyvumo slopinimas, kuris atrodo neturi įtakos klinikiniam veiksmingumui ir (arba) GAG sumažėjimui šlapime.

Antikūnų buvimas, atrodo, nėra susijęs su infuzija susijusių reakcijų dažniu, nors SISR pradžia dažniausiai sutampa su IgG antikūnų atsiradimu. IgE antikūnų atsiradimas nėra pilnai ištyrinėtas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Netinkamas laronidazės vartojimas (perdozavimas ir (arba) didesnis nei rekomenduojama infuzijos greitis) gali būti susijęs su nepageidaujamomis reakcijomis į vaistinį preparatą. Pernelyg greitai infuzuojant laronidazę, gali pasireikšti pykinimas, pilvo skausmas, galvos skausmas, svaigulys ir dusulys.

Tokiais atvejais, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, reikia nedelsiant nutraukti infuziją arba sumažinti infuzijos greitį. Atsižvelgiant į medicininę būklę, gali prireikti tolesnių intervencijų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – fermentai.
ATC kodas – A16A B05.

MPS I sutrikimas

Mukopolisacharidų kaupimo sutrikimus sukelia tam tikrų lizosomų fermentų, reikalingų glikozaminoglikanų (GAG) katabolizmui, trūkumas. MPS I yra heterogeninis multisisteminis sutrikimas, apibrėžiamas kaip α -L-iduronidazės (lizosomų hidrolizės, katalizuojančios dermatano sulfato ir heparano sulfato galinių α -L-iduroninių liekanų hidrolizę) trūkumas. Susilpnėjus arba nesant α -L-iduronidazės aktyvumo, įvairių tipų ląstelėse ir audiniuose kaupiasi GAG, dermatano sulfatas ir heparino sulfatas.

Veikimo mechanizmas

Fermentų papildymo terapijos paskirtis yra atstatyti fermentų aktyvumo lygį pakankamą hidrolizuoti susikaupusį substratą ir išvengti tolimesnio jo kaupimosi. Po intraveninės infuzijos, laronidazė greitai pasišalina iš cirkuliacijos ir pasisavinama ląstelių lizosomų, greičiausiai per manozės-6 fosfato receptorius.

Išvalyta laronidazė yra glikoproteinas, kurio molekulinė masė yra apie 83 kDa. Laronidazę, po N-galo atskėlimo, sudaro 628 amino rūgštys. Molekulė turi 6-ias modifikacijos oligosacharidais per N-jungtis vietas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Aldurazyme veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas trejuose klinikiniuose tyrimuose. Vienas su Aldurazyme atliktas klinikinis tyrimas buvo daugiausiai skirtas įvertinti Aldurazyme poveikiui sisteminiams MPS I pasireiškimams, kaip antai jėgų stoka, kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija, sumažėjęs sąnarių lankstumas, hepatomegalija ir regėjimo sutrikimai. Vienuose tyrimuose daugiausia buvo vertinamas Aldurazyme saugumas ir farmakokinetika jaunesniems kaip 5 metų amžiaus pacientams, tačiau kai kur buvo įtrauktas ir veiksmingumo matavimas. Trečiasis tyrimas buvo atliktas siekiant įvertinti skirtingų Aldurazyme dozavimo režimų farmakodinamiką ir saugumą.

Iki šiol nėra klinikinių duomenų įrodančių kokią nors naudą neurologinių sutrikimų pasireiškimui.

Aldurazyme saugumas ir efektyvumas buvo vertintas atsitiktinės atrankos dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu, 3-ios fazės tyrimu su 45 pacientais, kurių amžius buvo nuo 6 iki 43 metų. Nors tyrime dalyvavo pacientai, atstovaujantys pilnam ligos spektrui, dauguma pacientų buvo vidutinio fenotipo, ir buvo tik vienas pacientas, rodantis sunkų fenotipą. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurių forsutas iškvėpimo tūris (angl. FVC) yra mažesnis kaip 80% nei numatyta, ir kurie gali stovėti 6 minutes ir nueiti 5 metrus. Pacientai 26 savaites kas savaitę gavo arba 100 V/kg Aldurazyme, arba placebo. Pirminiai efektyvumo požymiai buvo apskaičiuotos forsutos gyvybinės plaučių talpos (FVC) pokyčiai procentais ir absoliutus atstumas, nueitas per šešių minučių ėjimo testą (6MĖT). Po to visi pacientai sėkmingai pradėjo papildomą atvirą tyrimą, per kurį visi kas savaitę gavo po 100 V/kg Aldurazyme papildomus 3,5 metų (182 savaites).

Po 26 terapijos savaičių Aldurazyme gydytiems pacientams pagerėjo kvėpavimo funkcija ir ėjimo geba, palyginti su vartojusiais placebo (žr. žemiau).

3-ioji fazė, 26 savaičių gydymas, palyginti su placebo				
			p vertė	Patikimumo intervalas (95%)
Pranašauto FVC procentas (procentais)	Vidurkis	5,6	-	
	Mediana	3	0,009	0,9 – 8,6
6 min. ėjimo testas (metrais)	Vidurkis	38,1	-	
	Mediana	38,5	0,066	-2 – 79

Atviro testinio tyrimo metu buvo stebimas pagerėjimas ir (arba) šių pokyčių išlikimas iki 208 savaičių Aldurazyme/Aldurazyme grupėje ir 182 savaites placebo/Aldurazyme grupėje (žr. žemiau esančią lentelę).

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	208 savaitės	182 savaitės
Vidutinis pakitimas nuo bazinio prieš gydymą		
Pranašauto FVC procentas (%) ¹	- 1,2	- 3,3
6 min. ėjimo testas (metrais)	+ 39,2	+ 19,4
Apnėjos/hipopnėjos indeksas (AHI)	- 4	- 4,8
Peties sąnario lenkimo judesio apimtis (laipsniai)	+ 13,1	+ 18,3
CHAQ/HAQ neįgalumo indeksas ²	- 0,43	- 0,26

¹ Šis pranašauto FVC sumažėjimo procentas nėra kliniškai reikšmingas šiame laikotarpyje ir absoliutūs plaučių tūriai toliau didėja atitinkamai ūgio pakitimams augantiems vaikams.

² Abi grupės viršijo minimalų kliniškai reikšmingą skirtumą (-0,24)

Iš 26 pacientų, kurių kepenys prieš pradėdant gydyti buvo nenormalaus dydžio, 22 pacientams (85%) kepenų dydis tapo normalus tyrimo pabaigoje. Per pirmas 4 savaites greitai sumažėjo GAG išsiskyrimas su šlapimu (mikrogramai/mg kreatinino) ir sumažėjimas išliko iki tyrimo pabaigos. Su šlapimu šalinamas GAG kiekis sumažėjo atitinkamai 77% ir 66% Placebo/Aldurazyme ir Aldurazyme/Aldurazyme grupėse. Tyrimo pabaigoje vieno trečdaliao pacientų (15 iš 45) šlapime GAG kiekis buvo normalus.

Nustatant ligos pasireiškimo heterogeniškumą tarp pacientų, atsižvelgiant į sudėtinę vertinamąją baigtį, kuri buvo penkių veiksmingumo kriterijų (pranašaujamas normalaus FVC procentas, 6 min. ėjimo testo atstumas, paties lenkimo judesio apimtis, AHI ir regėjimo aštrumas) kliniškai reikšmingų pokyčių suma, bendras atsakas buvo toks: pagerėjimas 26 pacientams (58%), jokio pakitimo 10 pacientų (22%) ir pablogėjimas 9 pacientams (20%).

II fazės atviro vienerių metų trukmės tyrimu buvo nustatinėjamas Aldurazyme saugumas ir farmakokinetika 20 pacientų, kurie įtraukimo į tyrimą pradžioje buvo jaunesni negu 5 metų, organizme (16 pacientų liga buvo sunkaus fenotipo, 4 – vidutinio sunkumo fenotipo). Pacientams 52 savaites kartą per savaitę buvo infuzuojama 100 V/kg kūno svorio Aldurazyme dozė. Keturiems pacientams paskutines 26 savaites dozė buvo padidinta iki 200 V/kg kūno svorio, kadangi 22 savaitę padidėjo GAG kiekis šlapime.

Aštuoniolika pacientų užbaigė tyrimą. Abi Aldurazyme dozės buvo toleruojamos gerai. Vidutiniškai GAG kiekis šlapime sumažėjo 50% 13 savaitę ir 61% tyrimo pabaigoje. Pabaigus tyrimą visų pacientų kepenų dydis sumažėjo, o 50% (9/18) jis buvo normalus. Pacientų dalis su nedidele kairio skilvelio hipertrofija sumažėjo nuo 53% (10/19) iki 17% (3/18) ir vidutinė kairio skilvelio masė, pritaikyta kūno paviršiaus plotui, sumažėjo 0,9 Z-rezultato (n=17). Keliems pacientams padidėjo ūgis (n=7) ir svoris

(n=3) pagal amžiaus Z-rezultatą. Jaunesnių (< 2,5 metų) pacientų, kurių ligos fenotipas buvo sunkus, ir visų 4 pacientų, kurių ligos fenotipas buvo vidutinio sunkumo, psichikos vystymasis buvo normalus, tačiau vyresnių pacientų, kurių ligos fenotipas buvo sunkus, pažinimo funkcijos pagerėjimas buvo nedidelis ar jo nebuvo.

Buvo atliktas ketvirtos fazės klinikinis tyrimas siekiant įvertinti skirtingų Aldurazyme dozavimo režimų farmakodinaminį poveikį GAG kiekiui šlapime, kepenų tūriui ir 6 minučių ėjimo testui. 26 savaičių trukmės atvira tyrimo 33 MPS I sergantiems pacientams buvo taikomas 1 iš 4 Aldurazyme dozavimo režimų: 100VV/kg į veną kiekvieną savaitę (rekomenduojama dozė), 200VV/kg į veną kiekvieną savaitę, 200VV/kg į veną kas dvi savaites; arba 300VV/kg į veną kas dvi savaites. Skiriant didesnes dozes, akivaizdžių privalumų nenustatyta, lyginant su rekomenduojama doze. Pacientams, kuriems sunku vartoti savaitines infuzijas, 200VV/kg į veną kas dvi savaites režimas gali būti priimtina alternatyva, tačiau nėra duomenų, kad šių dviejų dozavimo režimų ilgalaikis klinikinis veiksmingumas yra ekvivalentiškas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmokinetinės savybės buvo matuotos 1-ą, 12-ą ir 26-ą savaitę po 240 minučių intraveninės laronidazės infuzijos vartojant dozę 100 V/kg kūno masės.

Parametras	Infuzija 1	Infuzija 12	Infuzija 26
	Vidurkis ± SD	Vidurkis ± SD	Vidurkis ± SD
C_{max} (V/ml)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
AUC_∞ (h•V/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

C_{max} su laiku didėjo. Tęsiant gydymą, pasiskirstymo tūris mažėjo, greičiausiai tai gali būti sietina su antikūnų atsiradimu ir (arba) kepenų tūrio sumažėjimu. Vaisto farmakokinetinis profilis jaunesniems kaip 5 metų pacientams buvo panašus kaip vyresniems ir lengvesne ligos forma sergantiems pacientams.

Laronidazė yra baltymas ir jis greičiausiai metaboliškai skaidomas peptidų hidrolize. Todėl nesitikima, kad laronidazės farmokinetikai kliniškai reikšmingos įtakos turėtų susilpnėjusi kepenų funkcija. Laronidazės pašalinimas per inkstus laikomas minimaliu pašalinimo kanalu (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, vienos dozės ir kartotinių dozių toksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai iki klinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Genotoksinio ir kancerogeninio poveikio nesitikima.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
 Vienbazis natrio fosfatas, monohidratas
 Dvibazis natrio fosfatas, heptahidratas
 Polisorbatas 80
 Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais vaistiniais preparatais negalima, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai:
3 metai.

Atskiesti tirpalai:

Dėl mikrobiologinio saugumo, vaistinis preparatas turi būti vartojamas nedelsiant. Jei jis nepradedamas vartoti nedelsiant, jei skiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir aprobuotomis aseptinėmis sąlygomis, jį galima laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

5 ml koncentrato tirpalo flakone (I tipo stiklas) su kamšteliu (silikonizuota chlorbutilo guma) ir apsauga (aliuminis) su nuimamu dangteliu (polipropilenas).

Pakuotės dydžiai: 1, 10 ir 25 flakonai.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kiekvienas Aldurazyme flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Koncentratas infuziniam tirpalui naudojant tinkamą aseptinį metodą turi būti atskiestas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuziniu tirpalu. Rekomenduojama, kad atskiestas Aldurazyme tirpalas būtų suleidžiamas pacientams naudojant infuzijos komplektą su 0,2 µm filtru linijoje.

Aldurazyme 100 V/ml koncentratą infuziniam tirpalui atskiedus 0,9 % natrio chlorido, tirpalo osmoliariškumas yra 415-505 mOsm/kg ir pH yra 5,2-5,9.

Aldurazyme infuzijos paruošimas (naudoti aseptinį metodą)

- Atsižvelgdami į konkretaus paciento svorį nustatykite, kiek flakonų reikia atskiesti. Išimkite reikiamą kiekį flakonų iš šaldytuvo maždaug prieš 20 minučių, kad jie galėtų sušilti iki kambario temperatūros (žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje).
- Prieš skiesdami, apžiūrėkite kiekvieną flakoną, ar jame nėra dalelių ir, ar nepakitusi spalva. Skaidriame ar truputį opalescuojančiame, bespalviame arba šviesiai geltoname tirpale neturi matytis dalelių. Nevartokite flakonų, kuriuose matomos dalelės arba pakitusi spalva.
- Atsižvelgdami į konkretaus paciento svorį nustatykite bendrą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuzinio tirpalo tūrį – 100 ml (jei kūno svoris yra mažesnis arba lygus 20 kg) arba 250 ml (jei kūno svoris yra didesnis kaip 20 kg).
- Iš infuzijos maišelio pašalinkite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuzinio tirpalo tūrį lygų bendram įmaišomo Aldurazyme tūriui.
- Iš flakonų išsiurbkite reikiamą Aldurazyme tūrį ir išsiurbtus kiekius sumaišykite.
- Supilkite visą reikiamą Aldurazyme tūrį į natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuzinį tirpalą.
- Švelniai išmaišykite infuzinį tirpalą.
- Prieš pradėdami tirpalą vartoti, apžiūrėkite, ar jame nėra dalelių. Galima vartoti tik skaidrius bespalvius tirpalus, kuriuose nesimato dalelių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi B.V., Paasheувelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nyderlandai.

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/253/001-003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2003 m. birželio mėn. 10 d.

Paskutinio perregistravimo data 2008 m. birželio mėn. 10 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Svarbiausia informacija apie papildomas rizikos mažinimo priemones

Registruojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje laronidazė tiekama į rinką ir (arba) ją leidžiama infuzuoti namuose, visi sveikatos priežiūros specialistai (SPS), kurie gali skirti, išduoti ar infuzuoti laronidazę, turėtų galimybę peržiūrėti / gauti šį mokomąjį vadovą, kuris turi būti platinamas pagal vietos reikalavimus / nacionalinę sveikatos sistemą.

- SPS skirtas infuzijos namuose vadovas

Be to, gydantis / vaistinį preparatą skiriantis gydytojas, gavęs medžiagą iš registruotojo, pacientams / globėjams turės duoti nurodytą mokomąjį vadovą.

- Pacientams / globėjams skirtas infuzijos namuose vadovas, įskaitant infuzijos dieną

Sveikatos priežiūros specialistui skirta mokomoji medžiaga: SPS skirtas infuzijos namuose vadovas

SPS skirtame vadove pateikiama toliau nurodyta pagrindinė saugumo informacija, skirta padėti SPS prižiūrėti pacientus, vartojančius laronidazę namų sąlygomis.

Informacija SPS, kurie skiria laronidazę:

- Kriterijai, kuriais remiantis nustatomas tinkamumas atlikti infuzijas namuose.
- Infuzijos atlikimo namuose reikalavimai ir organizavimas, įskaitant įrangą, paruošiamąjį gydymą ir gydymą skubiais atvejais.

Informacija SPS, kurie infuzuoja laronidazę:

- Medicininis paciento įvertinimas prieš pradėdant infuzijas namuose.

- Infuzijos atlikimo namuose reikalavimai ir organizavimas, įskaitant įrangą, paruošiamąjį gydymą ir gydymą skubiais atvejais.
- Išsami informacija apie laronidazės paruošimą ir vartojimą, įskaitant visus paruošimo, tirpinimo, skiedimo ir vartojimo etapus.
- Informacija apie su infuzija susijusių reakcijų požymius ir simptomus bei rekomenduojamus nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą (NRV) valdymo veiksmus pasireiškus simptomams.

Pacientui skirta mokomoji medžiaga: pacientams / globėjams skirtas infuzijos namuose vadovas, įskaitant infuzijos dienyną

Pacientui / globėjui skirtame vadove pateikiama toliau nurodyta pagrindinė saugumo informacija.

- Informacija apie su infuzija susijusių padidėjusio jautrumo reakcijų riziką, įskaitant padidėjusio jautrumo požymius ir simptomus bei rekomenduojamus veiksmus pasireiškus simptomams.
- Infuzijos dienynas, kuris gali būti naudojamas infuzijoms registruoti ir bet kokioms vaistinio preparato su infuzija susijusioms reakcijoms (SISR), įskaitant alerginio tipo padidėjusio jautrumo reakcijas prieš infuziją, jos metu ar po jos, dokumentuoti.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (1 FLAKONAS, 10 FLAKONŲ, 25 FLAKONAI)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aldurazyme 100 V/ml koncentratas infuziniam tirpalui
laronidasum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml yra 100 V laronidazės.
Kiekviename 5 ml flakone yra 500 V laronidazės.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
natrio chloridas,
vienbазis natrio fosfatas monohidratas,
dvibазis natrio fosfatas heptahidratas,
polisorbatas 80,
injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas koncentrato infuziniam tirpalui.
10 flakonų koncentrato infuziniam tirpalui.
25 flakonai koncentrato infuziniam tirpalui.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPAŠIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vienkartiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C–8°C).

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tirpalo likučius reikia išmesti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Registruotojas:
Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/253/001 1 flakonas
EU/1/03/253/002 10 flakonų
EU/1/03/253/003 25 flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Aldurazyme 100 V/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Iaronidasum
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 ml

6. KITA

Laikyti 2°C–8°C temperatūroje.

Sanofi B.V. - NL

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Aldurazyme 100 V/ml koncentratas infuziniam tirpalui laronidazė (*laronidasum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Aldurazyme ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Aldurazyme
3. Kaip vartoti Aldurazyme
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Aldurazyme
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Aldurazyme ir kam jis vartojamas

Aldurazyme yra skirtas pacientų, kurie serga MPS I (mukopolisacharidozė I) liga, gydymui. Juo gydomi ne neurologiniai ligos simptomai.

Pacientams, sergantiems MPS I liga, trūksta arba nėra fermento α -L-iduronidazės, kuris organizme ardo specifines medžiagas (glikozaminoglikanus). Dėl to šios medžiagos nesuyra ir neperdirbamos organizme taip, kaip turėtų būti. Jos kaupiasi daugelyje organizmo audinių, sukeldamos MPS I simptomus.

Aldurazyme yra dirbtinis fermentas, vadinamas laronidaze. Jis gali pakeisti natūralų fermentą, kurio nėra MPS I ligos atveju.

2. Kas žinotina prieš vartojant Aldurazyme

Aldurazyme vartoti draudžiama

Jeigu yra alergija laronidazei arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Aldurazyme.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu gydymo Aldurazyme metu pasireiškia:

- Alerginių reakcijų, įskaitant anafilaksiją (sunkią alerginę reakciją) – žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“. Kai kurios iš šių reakcijų gali būti pavojingos gyvybei. Galimi simptomai yra kvėpavimo nepakankamumas / sutrikimas (plaučių negebėjimas tinkamai veikti), stridoras (aukšto dažnio kvėpavimo garsas) ir kiti kvėpavimo takų užsikimšimo sukelti sutrikimai, dažnas kvėpavimas, pernelyg didelis kvėpavimo takų raumenų susitraukimas, sukeltantis kvėpavimo pasunkėjimą (bronchų spazmas), deguonies trūkumas organizmo audiniuose (hipoksija), žemas kraujospūdis, retas širdies plakimas ar niežintis išbėrimas (dilgėlinė).
- Su infuzija susijusių reakcijų, t. y. šalutinis poveikis, pasireiškiantis infuzijos metu arba iki infuzijos dienos pabaigos – žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“, kur yra išvardyti simptomai.

Pasireiškus tokioms reakcijoms, Aldurazyme infuzija turi būti nedelsiant nutraukta ir pradėtas tinkamas gydymas, kurį paskirs gydytojas.

Šios reakcijos gali būti ypatingai sunkios, jei yra su MPS I susijusi viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija.

Siekiant padėti apsaugoti nuo alerginio tipo reakcijų, Jums gali būti skirta papildomų vaistų, tokių kaip antihistamininiai preparatai, karščiavimą mažinantys vaistai (pvz., paracetamolis) ir (arba) kortikosteroidai.

Gydytojas nuspręs, ar galite tęsti gydymą Aldurazyme.

Kiti vaistai ir Aldurazyme

Jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra chlorokvino arba prokaino, pasakykite gydytojui, kadangi gali kilti Aldurazyme veiksmingumo sumažėjimo rizika.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Pakankamai patirties apie Aldurazyme vartojimą nėštumo metu nėra. Aldurazyme nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Nėra žinoma, ar Aldurazyme patenka į motinos pieną. Aldurazyme gydymo metu rekomenduojama nutraukti maitinimą krūtimi.

Informacijos apie Aldurazyme poveikį vaisingumui nėra.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

Aldurazyme sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 30 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,5 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip vartoti Aldurazyme

Vartojimo instrukcija – skiedimas ir suleidimas

Intraveniniam vartojimui skirtas koncentratas infuziniam tirpalui prieš infuziją turi būti atskiestas (žr. informaciją sveikatos priežiūros specialistams).

Aldurazyme turi būti lašinamas tinkamoje medicinos įstaigoje, kur turima paruošta atgaivinimo įranga kritiniam atvejui.

Infuzija namuose

Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Aldurazyme galima infuzuoti namuose, jei tai saugu ir patogiu. Jeigu Aldurazyme infuzijos metu Jums pasireiškia šalutinis poveikis, infuziją atliekantis specialistas gali nutraukti infuziją ir pradėti atitinkamą medicininį gydymą.

Dozavimas

Rekomenduojamas Aldurazyme dozavimo režimas yra 100 V/kg kūno svorio suleidžiant kartą per savaitę intraveninės infuzijos būdu. Pradinis infuzijos greitis 2 V/kg/h gali būti palaipsniui kas penkiolika minučių didinamas, jei tai toleruojama, iki maksimalaus 43 V/kg/h greičio. Bendras vaisto kiekis turi būti suleistas maždaug per 3–4 valandas.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Praleidus Aldurazyme infuziją

Jei praleidote Aldurazyme infuziją, kreipkitės į savo gydytoją.

Ką daryti pavartojus per didelę Aldurazyme dozę

Jeigu skiriama per didelę Aldurazyme dozė arba per greita infuzija, gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų į vaistą. Pernelyg greitai infuzuojant Aldurazyme, gali pasireikšti pykinimas, pilvo skausmas, galvos skausmas, svaigulys ir kvėpavimo pasunkėjimas (dusulys). Tokiais atvejais reikia nedelsiant nutraukti infuziją arba sumažinti jos greitį. Gydytojas nuspręs, ar reikalinga tolesnė intervencija.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis buvo stebimas daugiausia vaisto infuzijos metu ar iš karto po jos (su infuzija susijusios reakcijos). Jei pasireiškė tokios reakcijos, nedelsiant **kreipkitės į gydytoją**. Šių reakcijų skaičius mažėja ilgiau vartojant Aldurazyme. Dauguma šių reakcijų būna nesunkios ar vidutinio sunkumo. Tačiau sunki sisteminė alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija) pacientams buvo pastebėta Aldurazyme infuzijų metu arba iki 3 val. po infuzijos. Kai kurie tokios sunkios alerginės reakcijos simptomai kėlė pavojų gyvybei ir pasireiškė ypač apsunkintu kvėpavimu, gerklės patinimu, sumažėjusiu kraujospūdžiu ir maža deguonies koncentracija organizme. Keliems pacientams, kuriems anksčiau buvo sunkių, su MPS I susijusių viršutinių kvėpavimo takų ir plaučių sutrikimų, pasireiškė sunkių šalutinių reakcijų, įskaitant bronchų spazmą (kvėpavimo takų susiaurėjimą), kvėpavimo sustojimą ir veido tinimą. Bronchų spazmų ir kvėpavimo sustojimo dažnis nežinomas. Sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinės reakcijos) ir veido tinimo pasireiškimo dažnis laikomas dažnu ir gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų.

Labai dažni simptomai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), kurie nėra sunkūs, yra:

- galvos skausmas,
- pykinimas,
- pilvo skausmas,
- išbėrimas,
- sąnarių ligos,
- sąnarių skausmas,
- nugaros skausmas,
- rankų ar kojų skausmas,
- veido ir kaklo paraudimas,
- karščiavimas,
- šalčio krėtimas,
- padažnėjęs širdies plakimas,
- padidėjęs kraujospūdis,
- reakcija infuzijos vietoje, pvz., patinimas, paraudimas, skysčio kaupimasis, nemalonus pojūtis, niežtintis išbėrimas, blyški odos spalva, pakitusi odos spalva arba šilumos pojūtis.

Kiti šalutiniai poveikiai:

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pakilusi kūno temperatūra
- dilgčiojimas
- galvos svaigimas
- kosulys
- kvėpavimo pasunkėjimas
- vėmimas
- viduriavimas

- staigus poodžio patinimas, pavyzdžiui, veido, gerklės, rankų ir kojų srityse, galintis kelti pavojų gyvybei, jeigu gerklės patinimas užblokuoja kvėpavimo takus
- dilgėlinė
- niežėjimas
- plaukų slinkimas
- šaltas prakaitas, padidėjęs prakaitavimas
- raumenų skausmas
- išblyškimas
- šaltos rankos ar kojos
- karščio pojūtis, šalčio pojūtis
- nuovargis
- liga panaši į gripą
- skausmas injekcijos vietoje
- neramumas

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas)
- nenormaliai retas širdies plakimas
- padidėjęs ar nenormaliai aukštas kraujospūdis
- balso organų (gerklų) patinimas
- melsva odos spalva (dėl sumažėjusio deguonies kiekio kraujyje)
- padažnėjęs kvėpavimas
- odos paraudimas
- vaisto prasisunkimas į aplinkinius audinius injekcijos vietoje, kur gali pasireikšti pažeida
- plaučių negebėjimas tinkamai veikti (kvėpavimo nepakankamumas)
- gerklės patinimas
- aukšto dažnio kvėpavimo garsas
- kvėpavimo takų užsikimšimas, sukiantis kvėpavimo pasunkėjimą
- lūpų patinimas
- liežuvio patinimas
- patinimas, ypač kulkšnių ir pėdų, dėl skysčių susilaikymo
- vaistui specifinis antikūnas, t. y. reaguojant į vaistą gaminamas kraujo baltymas
- antikūnas, neutralizuojantis vaisto poveikį

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Aldurazyme

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidaryti flakonai:

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Aldurazyme sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra laronidazė. Viename ml flakone esančio tirpalo yra 100 V laronidazės. Kiekviename 5 ml flakone yra 500 V laronidazės.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - natrio chloridas, vienbазis natrio fosfatas monohidratas, dvibазis natrio fosfatas heptahidratas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

Aldurazyme išvaizda ir kiekis pakuotėje

Aldurazyme yra tiekiamas kaip koncentratas infuziniam tirpalui. Tai skaidrus ar truputį drumstas, bespalvis arba šviesiai geltonas tirpalas.

Pakuotės dydis: 1, 10 arba 25 flakonai dėžutėje. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Österreich

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Polska

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

Ελλάδα

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

Portugal

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

España

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

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

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 (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pa rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Kiekvienas Aldurazyme flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Koncentratas infuziniam tirpalui, naudojant tinkamą aseptinį metodą, turi būti atskiestas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuziniu tirpalu. Rekomenduojama, kad atskiestas Aldurazyme tirpalas būtų suleidžiamas pacientams naudojant infuzijos komplektą su 0,2 µm filtru linijoje.

Dėl mikrobiologinio saugumo, vaistinis preparatas turi būti vartojamas nedelsiant. Jei jis nepradedamas vartoti nedelsiant, jei skiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir aprobuotomis aseptinėmis sąlygomis, jį galima laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Infuzijos metu Aldurazyme negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

Aldurazyme infuzijos paruošimas (naudoti aseptinį metodą)

- Atsižvelgdami į konkretaus paciento svorį nustatykite, kiek flakonų reikia atskiesti. Išimkite reikiamą kiekį flakonų iš šaldytuvo maždaug prieš 20 minučių, kad jie galėtų sušilti iki kambario temperatūros (žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje).
- Prieš skiesdami, apžiūrėkite kiekvieną flakoną, ar jame nėra dalelių ir, ar nepakitusi spalva. Skaidriame ar truputį opalescuojančiame, bespalviame arba šviesiai geltoname tirpale neturi matytis dalelių. Nevartokite flakonų, kuriuose matomos dalelės arba pakitusi spalva.
- Atsižvelgdami į konkretaus paciento svorį nustatykite bendrą natrio chlorido (0,9%) infuzinio tirpalo tūrį – 100 ml (jei kūno svoris yra mažesnis arba lygus 20 kg) arba 250 ml (jei kūno svoris yra didesnis kaip 20 kg).
- Iš infuzijos maišelio pašalinkite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuzinio tirpalo tūrį, lygų bendram įmaišomo Aldurazyme tūriui.
- Iš flakonų išsiurbkite reikiamą Aldurazyme tūrį ir išsiurbtus kiekius sumaišykite.
- Supilkite visą reikiamą Aldurazyme tūrį į natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuzinį tirpalą.
- Švelniai išmaišykite infuzinį tirpalą.
- Prieš pradėdami tirpalą vartoti, apžiūrėkite, ar jame nėra dalelių. Galima vartoti tik skaidrius bespalvius tirpalus, kuriuose nesimato dalelių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.