

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Aldurazyme 100 U/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sadrži 100 U (približno 0,58 mg) laronidaze.

Jedna bočica od 5 ml sadrži 500 U laronidaze.

Jedinica aktivnosti (U) definira se kao hidroliza jednog mikromola supstrata (4-MUI) po minuti.

Laronidaza je rekombinantni oblik humane α -L-iduronidaze i dobiva se tehnologijom rekombinantne DNA na staničnoj kulturi sisavaca, odnosno jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna bočica od 5 ml sadrži 1,29 mmol natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aldurazyme je indiciran kao dugotrajna enzimska nadomjesna terapija kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom mukopolisaharidoze I (MPS I; nedostatak α -L-iduronidaze) za liječenje manifestacija bolesti koje nisu neurološke naravi (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Aldurazyme mora nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika oboljelih od MSP I ili drugih nasljednih metaboličkih bolesti. Aldurazyme se mora primijeniti u odgovarajućem kliničkom okruženju s dostupnom opremom za reanimaciju za slučaj hitne medicinske intervencije.

Doziranje

Preporučeni režim doziranja lijeka Aldurazyme je 100 U/kg tjelesne težine jedanput na tjedan.

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavati dozu u pedijatrijskoj populaciji.

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost lijeka Aldurazyme kod bolesnika starijih od 65 godina nisu ustanovljene pa se ne može preporučiti režim doziranja za te bolesnike.

Oštećenje bubrežne i jetrene funkcije

Sigurnost i djelotvornost lijeka Aldurazyme kod bolesnika sa zatajivanjem bubrega ili jetre nisu ocijenjene pa se ne može preporučiti režim doziranja za te bolesnike.

Način primjene

Aldurazyme se primjenjuje intravenskom infuzijom.

Početna brzina infuzije od 2 U/kg/h može se, ako je bolesnik podnosi, postupno povećavati svakih petnaest minuta do najviše 43 U/kg/h. Ukupni volumen lijeka mora se primijeniti tijekom približno 3-4 sata. Za podatke o premedikaciji vidjeti dio 4.4.

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Primjena infuzije kod kuće

Primjena infuzije lijeka Aldurazyme kod kuće može se razmotriti u bolesnika koji dobro podnose infuzije i unutar nekoliko prethodnih mjeseci nisu imali umjerene ili teške reakcije povezane s infuzijom. Odluku o prelasku na primjenu infuzije u kućnim uvjetima treba donijeti nakon procjene i preporuke nadležnog liječnika.

Za primjenu infuzije kod kuće moraju biti uspostavljeni, i zdravstvenom radniku dostupni, infrastruktura, sredstva i procedure, uključujući edukaciju. Infuziju kod kuće treba nadzirati zdravstveni radnik koji bi trebao biti uvijek na raspolaganju tijekom primanja infuzije kod kuće i određeno vrijeme nakon infuzije. Liječnik i/ili medicinska sestra trebaju bolesniku i/ili njegovatelju dati odgovarajuće informacije prije početka primjene infuzije kod kuće.

Doza i brzina infuzije trebaju ostati konstantni za vrijeme primanja infuzije kod kuće i ne smiju se mijenjati bez nadzora zdravstvenog radnika.

Ako bolesnik primjeti nuspojave tijekom primjene infuzije kod kuće, potrebno je odmah prekinuti davanje infuzije i započeti odgovarajuće medicinsko liječenje (vidjeti dio 4.4). Možda će se sljedeće infuzije morati primijeniti u bolnici ili u odgovarajućim ambulantnim uvjetima sve dok takve nuspojave ne nestanu.

4.3 Kontraindikacije

Teška preosjetljivost (npr. anafilaktička reakcija) na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju)

U bolesnika liječenih lijekom Aldurazyme prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.8). Neke od tih reakcija bile su opasne po život i uključivale su respiratorno zatajenje/distres, stridor, opstruktivni poremećaj dišnih putova, hipoksiju, hipotenziju, bradikardiju i urtikariju.

Kada se primjenjuje lijek Aldurazyme potrebno je osigurati da su odgovarajuće mjere medicinske podrške, uključujući opremu za kardiopulmonalnu resuscitaciju, odmah dostupne.

Ako dođe do anafilaksije ili druge teške reakcije preosjetljivosti, potrebno je odmah prekinuti infuziju lijeka Aldurazyme. Ako se u bolesnika s MPS-om I razmatra primjena adrenalina, potreban je oprez zbog povećane prevalencije bolesti koronarnih arterija u tih bolesnika. U bolesnika s teškom preosjetljivošću može se razmotriti postupak desenzibilizacije na lijek Aldurazyme. Ako se donese odluka o ponovnoj primjeni lijeka, potreban je izraziti oprez te je potrebno osigurati dostupnost odgovarajućih mjera resuscitacije.

Ako se jave blage ili umjerene reakcije preosjetljivosti, brzina infuzije može se smanjiti ili privremeno prekinuti.

Jednom kad bolesnik dobro podnosi infuziju, doza se može povećavati do postizanja odobrene doze.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom, definirane kao bilo koji povezani štetni događaj koji se javi za vrijeme infuzije ili do kraja dana u kojem bolesnik primi infuziju, prijavljene su u bolesnika liječenih lijekom Aldurazyme (vidjeti dio 4.8).

Čini se da su bolesnici s akutnom podležećom bolešću u vrijeme primjene infuzije lijeka Aldurazyme izloženi većem riziku od reakcija povezanih s infuzijom. Potrebno je pažljivo razmotriti klinički status bolesnika prije primjene lijeka Aldurazyme.

Kod prve primjene lijeka Aldurazyme ili kod ponovne primjene lijeka Aldurazyme nakon prekida liječenja, preporučuje se približno 60 minuta prije početka infuzije bolesnicima primijeniti premedikaciju (antihistaminike i/ili antipiretike), kako bi se smanjila mogućnost pojave reakcija povezanih s infuzijom. Ako je klinički indicirano, treba razmotriti primjenu premedikacije i prije sljedećih infuzija lijeka Aldurazyme. S obzirom na malo iskustva s nastavkom liječenja nakon duljeg prekida, nužan je oprez zbog teoretski povećanog rizika za reakciju preosjetljivosti nakon prekida liječenja.

Prijavljene su teške reakcije povezane s infuzijom kod bolesnika s postojećim teškim podležećim poremećajem gornjih dišnih puteva pa te bolesnike treba i dalje pomno nadzirati, a infuziju lijeka Aldurazyme primijeniti samo u odgovarajućim kliničkim uvjetima u kojima je odmah dostupna oprema za reanimaciju u hitnim slučajevima.

Ako dođe i do jedne teške reakcije povezane s infuzijom, infuzija se mora prekinuti dok se simptomi ne povuku te treba razmotriti simptomatsko liječenje (npr. antihistaminicima i antipireticima/protuupalnim lijekovima). Potrebno je razmotriti koristi i rizik ponovne primjene lijeka Aldurazyme nakon teških reakcija povezanih s infuzijom. Infuzija se može ponovno započeti nakon što se njezina brzina smanji na 1/2 – 1/4 brzine pri kojoj se reakcija pojavila.

U slučaju ponovne umjerene reakcije povezane s infuzijom ili ponovnog uvođenja lijeka nakon jedne teške reakcije povezane s infuzijom, potrebno je razmotriti premedikaciju (antihistaminicima i antipireticima/protuupalnim lijekovima i/ili kortikosteroidima) te smanjenje brzine infuzije na 1/2 – 1/4 brzine pri kojoj se reakcija prethodno pojavila.

U slučaju blage ili umjerene reakcije povezane s infuzijom, potrebno je razmotriti simptomatsko liječenje (npr. antihistaminicima i antipireticima/protuupalnim lijekovima) i/ili smanjenje brzine infuzije na polovicu brzine infuzije pri kojoj je nastala reakcija.

Jednom kad bolesnik dobro podnosi infuziju, doza se može povećavati do postizanja odobrene doze.

Imunogenost

Na temelju randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja faze 3 očekuje se da će gotovo svi bolesnici stvoriti IgG protutijela na laronidazu, većinom u roku od 3 mjeseca nakon početka liječenja.

Kao i kod svakog proteinskog lijeka koji se primjenjuje intravenski, moguće su teške reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa.

Reakcije povezane s infuzijom i reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti neovisno o razvoju protutijela na lijek u bolesnika.

Bolesnike u kojih su se razvila protutijela ili simptomi reakcija povezanih s infuzijom potrebno je liječiti s oprezom pri primjeni lijeka Aldurazyme (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Bolesnike liječene lijekom Aldurazyme potrebno je pomno pratiti i prijaviti sve slučajeve reakcija povezanih s infuzijom, odgođenih reakcija i mogućih imunoloških reakcija. Status protutijela,

uključujući IgG protutijela, IgE protutijela te neutralizirajuća protutijela za enzimsku aktivnost ili ponovnu pohranu enzima, potrebno je redovito pratiti i prijavljivati.

U kliničkim ispitivanjima, reakcije povezane s infuzijom obično su se mogle kontrolirati smanjivanjem brzine infuzije i (pre)medikacijom bolesnika antihistaminicima i/ili antipireticima (paracetamolom ili ibuprofenom), čime se bolesniku omogućio nastavak liječenja.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 30 mg natrija po bočici što odgovara 1,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu i primjenjuje se u intravenskoj 0,9%-tnoj otopini natrijeva klorida (vidjeti dio 6.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. S obzirom na njezin metabolizam, nije vjerojatno da će laronidaza sudjelovati u interakcijama posredovanim citokromom P450.

Aldurazyme se ne smije primjenjivati istodobno s klorokinom ili prokainom zbog mogućeg rizika od ometanja unutarstaničnog pohranjivanja laronidaze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka Aldurazyme kod trudnica. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne niti neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Moguć rizik za ljude nije poznat. Aldurazyme se stoga ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako to nije izričito neophodno.

Dojenje

Laronidaza se može izlučivati u mlijeko. Budući da nema podataka o učincima izloženosti novorođenčadi laronidazi putem majčinog mlijeka, preporučuje se prekinuti dojenje tijekom primjene lijeka Aldurazyme.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima laronidaze na plodnost. Pretklinički podaci nisu ukazali ni na kakve značajne štetne učinke (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Većina nuspojava povezanih s primjenom lijeka u kliničkim ispitivanjima svrstana je u skupinu reakcija povezanih s infuzijom, koje su se javile kod 53% bolesnika u kliničkom ispitivanju faze III (liječenje u trajanju do 4 godine) te kod 35% bolesnika u ispitivanju u kojemu su sudjelovali bolesnici u dobi do 5 godina (liječenje u trajanju do 1 godine). Neke od reakcija povezanih s infuzijom bile su teške, ali se njihov broj s vremenom smanjivao. Najčešće nuspojave bile su: glavobolja, mučnina, bol u abdomenu, osip, artralgiya, bol u leđima, bol u ekstremitetima, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, pireksija, alergijske reakcije na mjestu infuzije, povišen krvni tlak, smanjena zasićenost kisikom, tahikardija i zimica. Nakon stavljanja lijeka u promet, u sklopu reakcija povezanih s infuzijom prijavljene su cijanoza, hipoksija, tahipneja, pireksija, povraćanje, zimica i eritem. Neke od tih reakcija bile su teške.

Tablični prikaz nuspojava

U tablici koja slijedi navedene su nuspojave na Aldurazyme prijavljene tijekom ispitivanja faze III i njegova produžetka kod ukupno 45 bolesnika u dobi od 5 ili više godina koji su lijek primali najviše

4 godine. Nuspojave su razvrstane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Zbog male populacije bolesnika, nuspojava koja se pojavila u samo jednog bolesnika kategorizira se kao česta.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava		anafilaktička reakcija	preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji		nemir	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	parestezija, omaglica	
Srčani poremećaji		tahikardija	bradikardija
Krvožilni poremećaji	crvenilo praćeno osjećajem užarenosti	hipotenzija, bljedoća, periferna hladnoća	hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		respiratorni distres, dispneja, kašalj	cijanoza, hipoksija, tahipneja, bronhospazam, respiratorni arrest, laringealni edem, respiratorno zatajenje, oticanje ždrijela, stridor, opstruktivni poremećaj dišnih puteva
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, bol u abdomenu	povraćanje, proljev	oticanje usana, otečen jezik
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	angioedem, oticanje lica, urtikarija, pruritus, hladan znoj, alopecija, hiperhidroza	eritem, edem lica,
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artropatija, artralgiya, bol u leđima, bol u ekstremitetima	mišićno-koštana bol	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija, reakcija na mjestu infuzije*	zimica, osjećaj vrućine, osjećaj hladnoće, umor, bolest nalik gripi, bol na mjestu injiciranja	ekstravazacija, periferni edem
Pretrage		povišena tjelesna temperatura, smanjena zasićenost kisikom	protutijela specifična za lijek, neutralizirajuća protutijela, povišen krvni tlak

* Tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, reakcije na mjestu infuzije/injekcije osobito su uključivale: oticanje, eritem, edem, nelagodu, urtikariju, bljedilo, makulu i toplinu.

Samo se kod jednog bolesnika s već postojećim poremećajem dišnih puteva javila teška reakcija tri sata nakon početka primjene infuzije (u 62. tjednu liječenja), a sastojala se od urtikarije i opstrukcije dišnih puteva koja je zahtijevala traheotomiju. Bolesnik je bio pozitivan na IgE. Nadalje, kod nekoliko bolesnika koji su u povijesti bolesti imali težak poremećaj gornjih dišnih putova i pluća povezan s MPS I javile su se teške reakcije, uključujući bronhospazam, respiratorni arrest i edem lica (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U nastavku su navedene nuspojave na Aldurazyme prijavljene u ispitivanju faze II kod ukupno 20 bolesnika mlađih od 5 godina i uglavnom teškog fenotipa koji su liječeni najviše 12 mjeseci. Sve su nuspojave bile blage do umjerene težine.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni izraz	Učestalost
Srčani poremećaji	tahikardija	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	vrlo često
	zimica	vrlo često
Pretrage	povišen krvni tlak	vrlo često
	smanjena zasićenost kisikom	vrlo često

U ispitivanju faze IV su 33 bolesnika oboljela od MPS I primala lijek prema jednom od sljedeća četiri režima doziranja: 100 U/kg intravenski svaki tjedan (preporučena doza), 200 U/kg i.v. svaki tjedan, 200 U/kg i.v. svaka 2 tjedna ili 300 U/kg i.v. svaka 2 tjedna. Najmanje bolesnika s nuspojavama i reakcijama povezanim s infuzijom bilo je u skupini koja je primala preporučenu dozu. Vrste reakcija povezanih s infuzijom bile su slične onima koje su primijećene u drugim kliničkim ispitivanjima.

Opis odabranih nuspojava

Imunogenost

Gotovo su svi bolesnici stvorili IgG protutijela na laronidazu. Kod većine bolesnika do serokonverzije je došlo unutar 3 mjeseca nakon početka liječenja, iako je kod bolesnika mlađih od 5 godina s težim fenotipom serokonverzija nastupila uglavnom u roku od mjesec dana (srednja vrijednost 26 dana u odnosu na 45 dana kod bolesnika u dobi od 5 ili više godina). Do završetka ispitivanja faze III (ili u vrijeme ranijeg izlaska iz ispitivanja) u 13/45 bolesnika, među koje se ubrajaju i 3 bolesnika u kojih serokonverzija nikada nije nastupila, testom radioimunoprecipitacije (RIP) nije otkrivena prisutnost protutijela. Kod bolesnika bez protutijela ili s niskom razinom protutijela opaženo je snažno smanjenje glikozaminoglikana (GAG) u mokraći, dok je kod bolesnika s visokim titrom protutijela smanjenje GAG-a u mokraći bilo varijabilno. Osim toga, viši titar protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA) također je primijećen u bolesnika u Registru oboljelih od MPS I koji imaju tešku bolest. Bolesnici s trajno visokim titrom protutijela na lijek imali su tendenciju manjeg smanjenja GAG-a u mokraći.

U ispitivanjima faze II i faze III 60 je bolesnika ispitano na *in vitro* neutralizirajuće učinke. Kod četiri bolesnika (tri u ispitivanju faze III i jednog u ispitivanju faze II) uočena je zanemariva do niska razina inhibicije enzimске aktivnosti laronidaze *in vitro*, što nije imalo utjecaja na kliničku djelotvornost i/ili smanjenje koncentracije GAG-a u mokraći.

U bolesnika s kliničkim pogoršanjem treba razmotriti procjenu GAG-a u mokraći, ADA i neutralizirajućih protutijela.

Prisutnost protutijela nije dosljedno povezana s incidencijom reakcija povezanih s infuzijom iako se nastup reakcija povezanih s infuzijom obično podudara sa stvaranjem IgG protutijela. Klinička ispitivanja i opservacijske studije pokazuju da je samo mali broj bolesnika bio pozitivan na IgE protutijela. Razvoj IgE protutijela može biti povezan s preosjetljivošću ili anafilaktičkim reakcijama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Neodgovarajuća primjena laronidaze (predoziranje i/ili brzina infuzije veća od preporučene) može biti povezana s nuspojavama lijeka. Pretjerano brza primjena laronidaze može uzrokovati mučninu, bol u abdomenu, glavobolju, omaglicu i dispneju.

U takvim situacijama i sukladno kliničkom statusu bolesnika, infuziju je potrebno prekinuti ili brzinu infuzije odmah smanjiti. Ako je medicinski opravdano, može biti indicirana daljnja intervencija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: enzimi.

ATK oznaka: A16AB05.

Bolest MPS I

Poremećaji odlaganja mukopolisaharida prouzročeni su nedostatkom određenih lizosomskih enzima potrebnih za katabolizam glikozaminoglikana (GAG). MPS I je heterogeni i multisustavni poremećaj obilježen nedostatkom α -L-iduronidaze, lizosomske hidrolaze koja katalizira hidrolizu terminalnih α -L-iduronskih ostataka dermatan sulfata i heparan sulfata. Smanjenje ili izostanak aktivnosti α -L-iduronidaze uzrokuje nakupljanje glikozaminoglikana, dermatan sulfata i heparan sulfata u različitim vrstama stanica i tkivima.

Mehanizam djelovanja

Svrha enzimske nadomjesne terapije je vraćanje enzimske aktivnosti na razinu dostatnu za hidrolizu nakupljenog supstrata te za sprječavanje daljnjeg nakupljanja. Nakon intravenske infuzije laronidaza se vrlo brzo uklanja iz krvotoka, ulazi u stanice i prelazi u lizosome, najvjerojatnije preko receptora manoza-6 fosfata.

Pročišćena laronidaza je glikoprotein, molekularne mase od približno 83 kDa. Laronidaza se nakon cijepanja N-terminalnog kraja sastoji od 628 aminokiselina. Molekula ima 6 mjesta za reakciju s oligosaharidima vezanima s dušikom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su tri klinička ispitivanja kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost lijeka Aldurazyme. Jedno kliničko ispitivanje bilo je uglavnom usmjereno na utvrđivanje djelovanja lijeka Aldurazyme na sistemske manifestacije MPS I, kao što su slaba izdržljivost, restriktivna bolest pluća, opstrukcija gornjih dišnih puteva, smanjen raspon pokretljivosti zglobova, hepatomegalija i oštećenje vida. Drugo je ispitivanje uglavnom ocjenjivalo sigurnost i farmakokinetiku lijeka Aldurazyme kod bolesnika mlađih od 5 godina, no obuhvaćalo je i neke pokazatelje djelotvornosti. Treće ispitivanje provedeno je u svrhu ocjenjivanja farmakodinamike i sigurnosti različitih režima doziranja lijeka Aldurazyme.

Za sada nema kliničkih podataka koji dokazuju korisno djelovanje na neurološke manifestacije ovog poremećaja.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Aldurazyme procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III u kojemu je sudjelovalo 45 bolesnika u dobi od 6 do 43 godine. Iako su u ispitivanje uključeni bolesnici koji su predstavljali cjelokupan raspon spektra ove bolesti, većina je bolesnika imala intermedijarni fenotip, a samo je jedan bolesnik imao težak fenotip. Uključeni su bolesnici kojima je forsirani vitalni kapacitet (engl. *Forced Vital Capacity*, FVC) iznosio manje od 80% predviđene vrijednosti i koji su mogli stajati 6 minuta te hodati 5 metara. Bolesnici su svaki tjedan tijekom ukupno 26 tjedana primali 100 U/kg lijeka Aldurazyme ili placebo. Primarne mjere ishoda djelotvornosti bile su promjene postotka predviđenog normalnog FVC-a i apsolutne udaljenosti koju su mogli prijeći u šestominutnom ispitivanju hoda (engl. *six-minute walk test*, 6MWT). Svi su bolesnici nakon toga uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja u kojemu su tijekom dodatnih 3,5 godina (182 tjedana) svaki tjedan primali 100 U/kg lijeka Aldurazyme.

Nakon 26 tjedana liječenja kod bolesnika liječenih lijekom Aldurazyme primijećeno je poboljšanje respiratorne funkcije i sposobnosti hoda u usporedbi s placebom, kao što je prikazano u nastavku.

Faza III, 26 tjedana liječenja u usporedbi s placebom				
			p-vrijednost	Interval pouzdanosti (95%)
Postotak predviđenog FVC-a (postotna točka)	srednja vrijednost	5,6	-	
	medijan	3,0	0,009	0,9 – 8,6
Šestominutni test hodanja (metri)	srednja vrijednost	38,1	-	
	medijan	38,5	0,066	-2,0 – 79,0

U otvorenom produžetku ispitivanja primijećeno je poboljšanje i/ili održavanje tih učinaka do 208. tjedna u skupini Aldurazyme/Aldurazyme odnosno do 182. tjedna u placebo/Aldurazyme skupini, kao što je prikazano u tablici koja slijedi.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	208. tjedan	182. tjedan
Srednja promjena od početnih vrijednosti prije početka liječenja		
Postotak predviđenog FVC-a (%) ¹	- 1,2	- 3,3
Šestominutni test hodanja (metri)	+ 39,2	+ 19,4
Indeks apneja/hipopneja (AHI)	- 4,0	- 4,8
Raspon pokretljivosti ramena u fleksiji (stupnjevi)	+ 13,1	+ 18,3
CHAQ/HAQ indeks onesposobljenosti ²	- 0,43	- 0,26

¹ Smanjenje postotka predviđenog FVC-a nije klinički značajno u tom vremenskom razdoblju, a apsolutni plućni volumen nastavio se povećavati proporcionalno promjenama visine u pedijatrijskih bolesnika u rastu.

² U obje je skupine nadmašena najmanja klinički značajna razlika (-0,24)

Od 26 bolesnika s povećanom jetrom prije početka liječenja, jetra je postigla normalnu veličinu kod 22 bolesnika (85%) do završetka ispitivanja. U prva 4 tjedna došlo je do naglog smanjenja izlučivanja glikozaminoglikana mokraćom ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinina), što se održalo tijekom cijelog trajanja ispitivanja. Vrijednost GAG-a u mokraći smanjila se za 77% u placebo/Aldurazyme skupini, odnosno za 66% u Aldurazyme/Aldurazyme skupini. Do kraja kliničkoga ispitivanja kod jedne trećine bolesnika (15 od 45) postignute su normalne vrijednosti GAG-a u mokraći.

Zbog heterogenih manifestacija bolesti kod različitih bolesnika, odgovor na liječenje mjeren je kompozitnom mjerom ishoda koja je objedinila klinički značajne promjene u pet varijabli djelotvornosti (postotak predviđenog normalnog FVC-a, udaljenost prijeđena u šestominutnom testu, raspon pokretljivosti ramena u fleksiji, indeks apneja/hipopneja i oštrina vida). Ukupan je odgovor kod 26 bolesnika (58%) bio poboljšanje, kod 10 bolesnika (22%) nije bilo promjena, a kod 9 je bolesnika (20%) primijećeno pogoršanje.

Provedeno je jednogodišnje otvoreno ispitivanje faze II u kojemu su se uglavnom ocjenjivale sigurnost i farmakokinetika lijeka Aldurazyme kod 20 bolesnika koji su u trenutku uključivanja bili mlađi od 5 godina (16 bolesnika s teškim i 4 s intermedijarnim fenotipom). Bolesnici su svaki tjedan tijekom ukupno 52 tjedana primali infuziju lijeka Aldurazyme u dozi od 100 U/kg. Zbog povećanih vrijednosti GAG-a u mokraći u 22. tjednu četvorici je bolesnika doza u posljednjih 26 tjedana povećana na 200 U/kg.

Ispitivanje je dovršilo 18 bolesnika. Bolesnici su dobro podnosili Aldurazyme u obje ispitivane doze. Srednja vrijednost GAG-a u mokraći bila je 50% niža u 13. tjednu, a do kraja ispitivanja smanjila se za

61%. Do završetka ispitivanja, kod svih se bolesnika veličina jetre smanjila, a kod 50% (9/18) bila je normalne veličine. Udio bolesnika s umjerenom hipertrofijom lijeve klijetke smanjio se s 53% (10/19) na 17% (3/18), a srednja vrijednost mase lijeve klijetke, normalizirana prema tjelesnoj površini, smanjila se za 0,9 Z-vrijednosti (n=17). Kod nekoliko je bolesnika zabilježeno povećanje tjelesne visine (n=7) i težine (n=3) za Z-vrijednost dobi. Kod mlađih bolesnika s teškim fenotipom (< 2,5 godina) i kod sva 4 bolesnika s intermedijarnim fenotipom primijećen je normalan mentalni razvoj, dok je kod starijih bolesnika s teškim fenotipom zabilježeno malo ili nikakvo kognitivno poboljšanje.

Ispitivanje faze IV provedeno je kako bi se ispitali farmakodinamički učinci različitih režima doziranja lijeka Aldurazyme na glikozaminoglikane u mokraći, volumen jetre i 6MWT. U tom su otvorenom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana, 33 bolesnika s MPS I primala jedan od četiri ispitivana režima doziranja lijeka Aldurazyme: 100 U/kg intravenski svaki tjedan (preporučena doza), 200 U/kg i.v. svaki tjedan, 200 U/kg i.v. svaka 2 tjedna ili 300 U/kg i.v. svaka 2 tjedna. Nije utvrđena korist od primjene većih doza u odnosu na preporučenu. Režim od 200 U/kg intravenski svaka 2 tjedna može biti prihvatljiva alternativa za bolesnike koji imaju poteškoća s primanjem infuzije svaki tjedan. Međutim, nema dokaza da je dugoročna klinička djelotvornost tih dvaju režima doziranja jednaka.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon primjene laronidaze intravenskom infuzijom u trajanju od 240 minuta te u dozi od 100 U/kg tjelesne težine, farmakokinetička svojstva mjerena su u 1., 12. i 26. tjednu.

Parametar	Infuzija 1	Infuzija 12	Infuzija 26
	Srednja vrijednost ± SD	Srednja vrijednost ± SD	Srednja vrijednost ± SD
C_{max} (U/ml)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
AUC_∞ (h•U/ml)	0,930 ± 0,214	0,913 ± 0,445	1,191 ± 0,451
CL (ml/min/kg)	1,96 ± 0,495	2,31 ± 1,13	1,68 ± 0,763
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

Vrijednost C_{max} s vremenom se povećavala. Volumen distribucije smanjio se tijekom liječenja, što može biti povezano sa stvaranjem protutijela i/ili smanjenjem volumena jetre.

Farmakokinetički profil kod bolesnika mlađih od 5 godina bio je sličan onomu kod starijih bolesnika s manje teškim oblicima bolesti.

Laronidaza je protein za koji se očekuje da će se metabolički razgraditi hidrolizom peptida. Stoga se ne očekuje da bi oštećenje jetrene funkcije moglo utjecati na farmakokinetiku laronidaze na klinički značajan način. Eliminacija laronidaze bubrežima smatra se sporednim putem klirensa (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti. Ne očekuje se da bi lijek mogao imati genotoksičan ni karcinogen potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice:
3 godine

Razrijeđene otopine:

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, smije se čuvati najduže 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, pod uvjetom da je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml koncentrata za otopinu u bočici (staklo tipa I) s čepom (silikonizirana klorbutilna guma) i zaštitnim zatvaračem (aluminij) s „flip-off“ zatvaračem (polipropilen).

Veličine pakiranja: 1, 10 i 25 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Jedna bočica lijeka Aldurazyme namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu. Koncentrat za otopinu za infuziju mora se razrijediti s 0,9% otopinom natrijeva klorida za infuziju (9 mg/ml) aseptičkim postupkom. Preporučuje se razrijeđenu otopinu lijeka Aldurazyme primijeniti kroz infuzijski sustav s ugrađenim filtrom od 0,2 µm.

Aldurazyme 100 U/ml koncentrat za otopinu za infuziju rekonstituiran u 0,9% otopini natrijeva klorida ima osmolalnost od 415 – 505 mOsm/kg i pH od 5,2 – 5,9.

Priprema infuzije lijeka Aldurazyme (primijeniti aseptički postupak)

- Odredite broj bočica koje treba razrijediti na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika. Potrebne bočice izvadite iz hladnjaka otprilike 20 minuta prije pripreme kako bi se ugrijale na sobnu temperaturu (ispod 30°C).
- Prije razrjeđivanja vizualno pregledajte svaku bočicu i provjerite sadrži li čestice i je li sadržaj promijenio boju. Otopina mora biti bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedožuta i ne smije sadržavati vidljive čestice. Bočice koje sadrže čestice ili u kojima je sadržaj promijenio boju ne smiju se upotrijebiti.
- Odredite ukupan volumen infuzije na temelju bolesnikove tjelesne težine; 100 ml (ako je tjelesna težina 20 kg ili manje) ili 250 ml (ako je tjelesna težina veća od 20 kg) 0,9% otopine natrijeva klorida za infuziju (9 mg/ml).
- Iz infuzijske vrećice izvucite i bacite volumen 0,9% otopine natrijeva klorida za infuziju (9 mg/ml) jednak ukupnom volumenu lijeka Aldurazyme koji ćete dodati.
- Izvucite željeni volumen lijeka Aldurazyme iz bočica pa pomiješajte volumene koje ste izvukli.

- Pomiješane volumene lijeka Aldurazyme dodajte u 0,9% otopinu natrijeva klorida za infuziju (9 mg/ml).
- Lagano promiješajte otopinu za infuziju.
- Prije uporabe vizualno pregledajte sadrži li otopina čestice. Smiju se upotrijebiti samo bistre i bezbojne otopine bez vidljivih čestica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/253/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. lipnja 2003.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. lipnja 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Ključne poruke dodatnih mjera minimizacije rizika

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se laronidaza nalazi na tržištu i/ili u kojoj je odobrena primjena infuzije kod kuće, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati ili primjenjivati laronidazu imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski vodič koji će se distribuirati sukladno lokalnim zahtjevima/ nacionalnom zdravstvenom sustavu:

- Vodič za primjenu infuzije kod kuće za zdravstvene radnike

Nadalje, sljedeći edukacijski vodič će biti podijeljen bolesnicima/njegovateljima od strane njihovog liječnika koji je primio materijal od nositelja odobrenja:

- Vodič za primjenu infuzije kod kuće za bolesnika/njegovatelja uključujući dnevnik infuzije

Edukacijski materijali za zdravstvene radnike: Vodič za primjenu infuzije kod kuće za zdravstvene radnike

Vodič za zdravstvene radnike sadrži sljedeće ključne sigurnosne informacije za pomoć zdravstvenim radnicima u liječenju bolesnika koji primaju laronidazu u kućnom okruženju.

Informacije za zdravstvene radnike koji propisuju laronidazu:

- Kriteriji za određivanje podobnosti za primjenu infuzije kod kuće
- Zahtjevi i organizacija primjene infuzije kod kuće uključujući opremu, prethodno liječenje i hitna liječenja

Informacije za zdravstvene radnike koji primjenjuju laronidazu:

- Medicinska procjena bolesnika prije primjene infuzije kod kuće
- Zahtjevi i organizacija za primjenu infuzije kod kuće uključujući opremu, prethodno liječenje i hitna liječenja
- Pojediniosti o pripremi i primjeni laronidaze uključujući sve korake pripreme, rekonstitucije, razrjeđivanja i primjene
- Informacije o znakovima i simptomima povezanim s reakcijama povezanim s infuzijom i preporučeno postupanje za zbrinjavanje nuspojava lijeka kada se simptomi pojave

Edukacijski materijal za bolesnike: Vodič za primjenu infuzije kod kuće za bolesnika/njegovatelja uključujući dnevnik infuzije

Vodič za bolesnika/njegovatelja sadrži sljedeće ključne sigurnosne informacije:

- Informacije o riziku od reakcija preosjetljivosti uključujući znakove i simptome preosjetljivosti te preporučeno postupanje kada se simptomi pojave
- Dnevnik infuzije koji se može koristiti za bilježenje infuzija i dokumentiranje svih reakcija povezanih s infuzijom, uključujući reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa prije, tijekom ili nakon infuzije.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (1 BOČICA, 10 BOČICA, 25 BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

Aldurazyme 100 U/ml koncentrat za otopinu za infuziju
laronidaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži 100 U laronidaze.
Jedna bočica od 5 ml sadrži 500 U laronidaze.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
polisorbat 80
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica koncentrata za otopinu za infuziju.
10 bočica koncentrata za otopinu za infuziju.
25 bočica koncentrata za otopinu za infuziju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za jednokratnu uporabu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljenu otopinu nužno je zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/253/001 1 bočica

EU/1/03/253/002 10 bočica

EU/1/03/253/003 25 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Aldurazyme 100 U/ml koncentrat za otopinu za infuziju
laronidaza
Intravenska primjena.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

Čuvati na 2°C – 8°C.

Sanofi B.V. - NL

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Aldurazyme 100 U/ml koncentrat za otopinu za infuziju laronidaza

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Aldurazyme i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Aldurazyme
3. Kako primjenjivati Aldurazyme
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aldurazyme
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Aldurazyme i za što se koristi

Aldurazyme se koristi za liječenje bolesnika koji boluju od MPS I (mukopolisaharidoze I). Namijenjen je liječenju manifestacija te bolesti koje nisu neurološke naravi.

Bolesnici s bolešću MPS I imaju male količine enzima koji se zove α -L-iduronidaza i koji razgrađuje specifične tvari u organizmu (glukozaminoglikane) ili tog enzima uopće nemaju. Zbog toga se spomenute tvari u organizmu ne razgrađuju kako bi trebalo. One se nakupljaju u mnogim tkivima u tijelu, što uzrokuje pojavu simptoma bolesti MPS I.

Aldurazyme je umjetni enzim koji se naziva laronidaza. On može nadomjestiti prirodni enzim koji nedostaje kod bolesnika s bolešću MPS I.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Aldurazyme

Ne smijete primiti Aldurazyme

Ako ste alergični (preosjetljivi) na laronidazu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Aldurazyme.

Odmah se obratite svom liječniku ako liječenje lijekom Aldurazyme uzrokuje:

- alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (tešku alergijsku reakciju) – pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave”. Neke od tih reakcija mogu biti opasne po život. Simptomi mogu uključivati respiratorno zatajenje/distres (nemogućnost pravilnog rada pluća), stridor (visokotonski zvuk pri disanju) i druge poremećaje uzrokovane opstrukcijom dišnih putova, ubrzano disanje, pretjeranu kontrakciju mišića dišnih puteva koja uzrokuje poteškoće s disanjem (bronhospazam), nedostatak kisika u tjelesnim tkivima (hipoksija), nizak krvni tlak, usporan rad srca ili osip koji svrbi (urtikarija).
- reakcije povezane s infuzijom, npr. svaka nuspojava koja se javlja tijekom primjene infuzije ili do kraja dana u kojem ste primili infuziju (za simptome pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave”).

Dođe li do tih reakcija, liječnik mora odmah prekinuti infuziju lijeka Aldurazyme i započeti odgovarajuće liječenje.

Navedene reakcije mogu biti posebno teške ako već imate začepljenje gornjih dišnih puteva kao posljedicu mukopolisaharidoze I.

Možda ćete dobivati dodatne lijekove za pomoć u sprječavanju reakcija alergijskog tipa poput antihistaminika, lijekova za snižavanje vrućice (npr. paracetamol) i/ili kortikosteroide.

Vaš liječnik će također odlučiti možete li nastaviti primati lijek Aldurazyme.

Drugi lijekovi i Aldurazyme

Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže klorokin ili prokain jer postoji rizik da oni mogu smanjiti djelovanje lijeka Aldurazyme.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Nema dovoljno iskustava s primjenom lijeka Aldurazyme kod trudnica. Ne smijete primati Aldurazyme tijekom trudnoće, osim ako je to izričito neophodno.

Nije poznato izlučuje li se Aldurazyme u majčino mlijeko. Preporučuje se prekinuti dojenje tijekom liječenja lijekom Aldurazyme.

Nema podataka o učincima lijeka Aldurazyme na plodnost.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Aldurazyme sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 30 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 1,5% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Aldurazyme

Upute za uporabu - razrjeđivanje i primjena

Koncentrat za otopinu za infuziju mora se prije primjene razrijediti, a namijenjen je za intravensku primjenu (vidjeti informacije za zdravstvene radnike).

Aldurazyme se mora primijeniti u odgovarajućem kliničkom okruženju s dostupnom opremom za oživljavanje za slučaj hitne medicinske intervencije.

Primjena infuzije kod kuće

Vaš liječnik može razmotriti primjenu infuzije lijeka Aldurazyme kod kuće ako je to za Vas sigurno i primjereno. Ako tijekom infuzije lijeka Aldurazyme primijetite nuspojavu, Vaš član osoblja za primjenu infuzije može prekinuti infuziju i započeti odgovarajuće liječenje.

Doziranje

Preporučeni režim doziranja lijeka Aldurazyme je 100 U/kg tjelesne težine jedanput tjedno infuzijom u venu. Početna brzina infuzije od 2 U/kg/h može se, ako bolesnik podnosi, postupno povećavati svakih petnaest minuta, do najviše 43 U/kg/h. Ukupni volumen lijeka mora se primijeniti tijekom približno 3-4 sata.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Ako propustite infuziju lijeka Aldurazyme

Ako ste propustili infuziju lijeka Aldurazyme, molimo obratite se svom liječniku.

Ako primite više lijeka Aldurazyme nego što ste trebali

Ako je primijenjena doza lijeka Aldurazyme previsoka ili je infuzija prebrza, mogu se pojaviti nuspojave lijeka. Primanje pretjerano brze infuzije lijeka Aldurazyme može izazvati mučninu, bol u trbuhu, glavobolju, omaglicu i otežano disanje (dispneju). U takvim situacijama infuziju treba odmah prekinuti ili smanjiti brzinu infuzije. Vaš će liječnik odlučiti je li potrebna daljnja intervencija.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave su se uglavnom javljale dok su bolesnici primali lijek ili neposredno nakon toga (reakcije povezane s infuzijom). Ako dobijete takvu reakciju, morate se **odmah javiti svom liječniku**. Broj tih reakcija se smanjivao što su bolesnici dulje primali Aldurazyme. Te su reakcije većinom bile blagog do umjerenog intenziteta. Međutim, kod nekih je bolesnika primijećena teška sistemska alergijska reakcija (anafilaktička reakcija) tijekom infuzije lijeka Aldurazyme ili do 3 sata nakon nje. Neki od simptoma takve teške alergijske reakcije bili su opasni po život, a uključivali su izrazito otežano disanje, oticanje grla, nizak krvni tlak i nisku razinu kisika u tijelu. Kod nekoliko bolesnika koji su u povijesti bolesti imali teški poremećaj gornjih dišnih puteva i pluća povezan s mukopolisaharidozom I javile su se teške reakcije, uključujući bronhospazam (stezanje dišnih puteva), zastoje disanja i oticanje lica. Učestalost bronhospazma i zastoja disanja nije poznata. Teška alergijska reakcija (anafilaktička reakcija) i oticanje lica smatraju se čestim nuspojavama i mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba.

Vrlo česti simptomi (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) koji nisu ozbiljni uključuju

- glavobolju
- mučninu
- bol u trbuhu
- osip
- bolest zglobova
- bol u zglobovima
- bol u leđima
- bol u rukama ili nogama
- crvenilo praćeno osjećajem užarenosti
- vrućicu, zimicu
- ubrzane otkucaje srca
- povišen krvni tlak
- reakcije na mjestu primjene infuzije kao što su oticanje, crvenilo, nakupljanje tekućine, nelagoda, osip koji svrbi, blijeda boja kože, promjena boje kože ili osjećaj topline

Ostale nuspojave obuhvaćaju sljedeće:

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- povišena tjelesna temperatura
- trnci
- omaglica
- kašalj
- otežano disanje
- povraćanje
- proljev
- brzo oticanje ispod kože na područjima kao što su lice, grlo, ruke i noge koje može biti opasno po život ako oticanje grla blokira dišne putove
- koprivnjača
- svrbež

- gubitak kose
- hladan znoj, obilno znojenje
- bolovi u mišićima
- bljedilo
- hladne šake ili stopala
- osjećaj vrućine, osjećaj hladnoće
- umor
- bolest nalik gripi
- bol na mjestu injiciranja
- nemir

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- abnormalno smanjena brzina srčanih otkucaja
- povišen ili abnormalno visok krvni tlak
- oticanje glasnice
- plavičasta boja kože (zbog snižene razine kisika u krvi)
- ubrzano disanje
- crvenilo kože
- istjecanje lijeka u okolno tkivo na mjestu injekcije gdje može prouzročiti oštećenje
- nemogućnost pravilnog rada pluća (zatajenje disanja)
- oticanje grla
- visokotonski zvuk pri disanju
- opstrukcija dišnih putova koja uzrokuje poteškoće u disanju
- oticanje usana
- oticanje jezika
- oticanje osobito gležnjeva i stopala zbog zadržavanja tekućine
- protutijela specifična za lijek, protein u krvi koji je nastao kao odgovor na lijek
- protutijela koja neutraliziraju učinak lijeka

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Aldurazyme

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice:

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Aldurazyme sadrži

- Djelatna tvar je laronidaza. Jedan mililitar otopine u bočici sadrži 100 U laronidaze. Jedna bočica od 5 ml sadrži 500 U laronidaze.

- Drugi sastojci su natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

Kako Aldurazyme izgleda i sadržaj pakiranja

Aldurazyme je dostupan u obliku koncentrata za otopinu za infuziju. Ta je otopina bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedožuta.

Veličina pakiranja: 1, 10 i 25 bočica u kutiji. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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 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 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

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

France

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

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Sverige

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Ova je uputa zadnji puta revidirana u**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku je dostupna na svim EU/EEA jezicima na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Jedna bočica lijeka Aldurazyme namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu. Koncentrat za otopinu za infuziju mora se razrijediti s 0,9% otopinom natrijeva klorida za infuziju (9 mg/ml) aseptičkim postupkom. Preporučuje se razrijeđenu otopinu lijeka Aldurazyme primijeniti kroz infuzijski sustav s ugrađenim filtrom od 0,2 µm.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, smije se čuvati najduže 24 sata na temperaturi od 2°C – 8°C, pod uvjetom da je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Aldurazyme se ne smije miješati u istoj infuziji s drugim lijekovima.

Priprema infuzije lijeka Aldurazyme (primijeniti aseptički postupak)

- Odredite broj bočica koje treba razrijediti na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika. Potrebne bočice izvadite iz hladnjaka otprilike 20 minuta prije pripreme kako bi se ugrijale na sobnu temperaturu (ispod 30°C).
- Prije razrjeđivanja vizualno pregledajte svaku bočicu i provjerite sadrži li čestice i je li sadržaj promijenio boju. Otopina mora biti bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedožuta i ne smije sadržavati vidljive čestice. Bočice koje sadrže čestice ili u kojima je sadržaj promijenio boju ne smiju se upotrijebiti.
- Odredite ukupan volumen infuzije na temelju bolesnikove tjelesne težine; 100 ml (ako je tjelesna težina 20 kg ili manje) ili 250 ml (ako je tjelesna težina veća od 20 kg) 0,9% otopine natrijeva klorida za infuziju (9 mg/ml).
- Iz infuzijske vrećice izvucite i bacite volumen 0,9% otopine natrijeva klorida za infuziju (9 mg/ml) jednak ukupnom volumenu lijeka Aldurazyme koji ćete dodati.
- Izvucite željeni volumen lijeka Aldurazyme iz bočica pa pomiješajte volumene koje ste izvukli.
- Pomiješane volumene lijeka Aldurazyme dodajte u 0,9% otopinu natrijeva klorida za infuziju (9 mg/ml).
- Lagano promiješajte otopinu za infuziju.
- Prije uporabe vizualno pregledajte sadrži li otopina čestice. Smiju se upotrijebiti samo bistre i bezbojne otopine bez vidljivih čestica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.