

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aldurazyme 100 V/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml satur 100 V (apmēram 0,58 mg) laronidāzes (*laronidase*).

Katrs 5 ml flakons satur 500 V laronidāzes.

Aktivitātes vienība (V) norāda uz substrāta (4-MUI) viena mikromola hidrolīzi minūtē.

Laronidāze ir cilvēka gēna α -L-iduronidāzes rekombinanta forma, kas izveidota ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību, izmantojot zīdītāja – Ķīnas kāmjā – olšūnu (ĶKO) kultūru.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrs 5 ml flakons satur 1,29 mmol nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Caurspīdīgs vai nedaudz zaigājošs bezkrāsains vai blāvi dzeltenīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aldurazyme ir paredzēts ilgtermiņa enzīmu aizstājterapijai, kas domāta pacientiem, kuriem ir diagnosticēta mukopolisaharidoze I (MPS I; α -L-iduronidāzes nepietiekamība), lai ārstētu neneiroloģiskas slimības izpausmes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanai ar Aldurazyme jānotiek ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze MPS I vai citu iedzimtu vielmaiņas slimību ārstēšanā. Aldurazyme ievadīšana jāveic atbilstošā ārstniecības iestādē, kurā atrodas vajadzības gadījumā lietošanai gatava reanimācijas aparātūra.

Devas

Ieteicamā Aldurazyme lietošanas shēma ir 100 V/kg ķermeņa masas vienu reizi nedēļā.

Pediatriskā populācija

Bērnu populācijai devas pielāgošana nav nepieciešama.

Gados vecāki cilvēki

Aldurazyme drošums un efektivitāte nav pierādīta pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, un tāpēc šādiem pacientiem nav iespējams ieteikt speciālu šo zāļu lietošanas shēmu.

Pacienti ar nieru un aknu mazspēju

Aldurazyme efektivitāte un drošums nav novērtēts pacientiem, kuriem ir nieru vai aknu mazspēja, un šādiem pacientiem nav iespējams ieteikt šo zāļu lietošanas shēmu.

Lietošanas veids

Aldurazyme jāievada intravenozas infūzijas veidā.

Sākotnējo infūzijas ātrumu – 2 V/kg/h, ja pacients to panes, pakāpeniski var palielināt ik pēc piecpadsmit minūtēm līdz maksimālam ātrumam 43 V/kg/h. Kopējais zāļu tilpums jāievada apmēram 3-4 stundu laikā. Informāciju par iepriekšējo sagatavošanos skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Infūzija mājas apstākļos

Attiecībā uz pacientiem, kuri labi panes infūzijas un kuriem pēdējo mēnešu laikā nav bijušas vidēji smagas vai smagas ar infūzijām saistītas reakcijas (ISR), var apsvērt iespēju Aldurazyme infūzijas nodrošināt mājas apstākļos. Par pacienta pārcelšanu uz infūzijām mājas apstākļos jālemj pēc viņa izmeklēšanas un ārstējošā ārsta ieteikuma.

Veselības aprūpes speciālistam jāizveido un viņam jābūt pieejamai infūziju veikšanai mājas apstākļos piemērotai infrastruktūrai, resursiem, kā arī jānodrošina procedūras, tostarp apmācība. Infūzijas mājas apstākļos jāuzrauga veselības aprūpes speciālistam, kuram vienmēr jābūt pieejamam, kad infūzija notiek mājas apstākļos, kā arī noteiktu laiku pēc infūzijas. Pirms infūzijas uzsākšanas mājas apstākļos ārstējošajam ārstam un/vai medmāsai pienācīgi jāinformē pacients un/vai viņa aprūpētājs.

Mājas apstākļos zāļu devai un infūzijas ātrumam jāpaliek nemainīgam, un to nav atļauts mainīt bez veselības aprūpes speciālista uzraudzības.

Ja laikā, kad notiek infūzija mājas apstākļos, pacientam rodas nevēlamas blakusparādības, infūzijas process nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk piemērota ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kamēr šādas nevēlamās blakusparādības nav pārgājušas, nākamajām infūzijām jānotiek stacionārā vai piemērotos ambulatoras ārstēšanas apstākļos.

4.3. Kontrindikācijas

Izteikti paaugstināta jutība (piem., anafilaktiska reakcija) pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilakse)

Ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaksi pacientiem, kuri tika ārstēti ar Aldurazyme (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažas no šīm reakcijām bija dzīvībai bīstamas un ietvēra elpošanas mazspēju/distresu, stridoru, obstruktīvus elpceļu traucējumus, hipoksiju, hipotensiju, bradikardiju un nātreni.

Aldurazyme ievadīšanas laikā jābūt iespējai veikt atbilstošus medicīniskos atbalsta pasākumus, tai skaitā lietošanas gatavībā jābūt kardiopulmonālās reanimācijas aprīkojumam.

Ja rodas anafilakse vai citas smagas paaugstinātas jutības reakcijas, Aldurazyme infūzija nekavējoties jāpārtrauc. Jāievēro piesardzība, ja pacientiem ar MPS I tiek plānota epinefrīna ievadīšana, jo šo pacientu populācijā ir paaugstināta koronāro artēriju slimības izplatība. Pacientiem ar smagu paaugstinātu jutību var apsvērt desensibilizācijas procedūru pret Aldurazyme. Ja tiek pieņemts lēmums

par zāļu atkārtotu ievadīšanu, jāievēro īpaša piesardzība, nodrošinot atbilstošus reanimācijas pasākumus.

Ja rodas vieglas vai vidēji smagas paaugstinātas jutības reakcijas, infūzijas ievadīšanas ātrumu var samazināt vai infūziju uz laiku pārtraukt.

Tiklīdz pacients panes infūziju, devu var palielināt, lai sasniegtu apstiprināto devu.

Ar infūziju saistītās reakcijas (ISR)

ISR tiek definētas kā visā zāļu ievadīšanas laikā vai līdz zāļu ievadīšanas dienas beigām radušās blakusparādības, kas novērotas pacientiem, kuri ārstēti ar Aldurazyme (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ņemiet vērā, ka pacientiem ar akūtu pamatslimību Aldurazyme infūzijas laikā ir lielāks ISR risks. Pirms Aldurazyme ievadīšanas ir rūpīgi jānovērtē pacienta klīniskais stāvoklis.

Lai maksimāli ierobežotu ISR rašanās iespēju, aptuveni 60 minūtes pirms Aldurazyme pirmreizējās infūzijas vai veicot atkārtotu infūziju pēc terapijas pārtraukuma, pacientiem ieteicams ievadīt premedikācijas līdzekļus (antihistamīnus un/vai pretdrudža līdzekļus). Ja tas ir klīniski indicēts, premedikācijas līdzekļu ievadīšana ir jāapsver arī turpmāko Aldurazyme infūziju laikā. Tā kā ir ierobežota pieredze par terapijas atsākšanu pēc ilgstoša pārtraukuma, jāievēro piesardzība, jo teorētiski ir palielināts paaugstinātas jutības reakciju risks pēc terapijas pārtraukšanas.

Ir ziņots par smagām ISR pacientiem, kuriem anamnēzē bijusi nopietna augšējo elpošanas ceļu saslīmšana, un tāpēc jāturpina īpaši šādu pacientu novērošana, un Aldurazyme drīkst ievadīt vienīgi piemērotā ārstniecības iestādē, kurā atrodas, vajadzības gadījumā lietošanai gatava, reanimācijas aparatūra.

Atsevišķas smagas ISR gadījumā zāļu ievadīšana jāpārtrauc līdz brīdim, kad ir izzuduši visi simptomi, un jāapsver simptomātiska ārstēšana (piemēram, ar antihistamīna un pretdrudža/pretiekauma līdzekļiem). Pēc smagas ISR ir jāapsver atkārtotas Aldurazyme ievadīšanas sniegtais ieguvums un radītais risks. Zāļu ievadīšanu var atsākt, samazinot ievadīšanas ātrumu līdz 1/2 - 1/4 no infūzijas ātruma, pie kāda radās reakcija.

Atkārtotas vidēji smagas ISR gadījumā vai atsākot zāļu ievadīšanu pēc vienreizējas smagas ISR, jāapsver premedikācijas līdzekļu (antihistamīna un pretdrudža/pretiekauma līdzekļu un/vai kortikosteroīdu) lietošana un infūzijas ātruma samazināšana līdz 1/2-1/4 no infūzijas ātruma, pie kāda radās reakcija.

Vieglu vai vidēji smagu ISR gadījumā jāapsver simptomātiska terapija (piemēram, ar antihistamīniem un pretdrudža/pretiekauma līdzekļiem) un/vai uz pusi jāsamazina zāļu ievadīšanas ātrums, pie kāda šī reakcija radās.

Tiklīdz pacients panes infūziju, devu var palielināt, lai sasniegtu apstiprināto devu.

Imūngenitāte

Pamatojoties uz randomizēta, dubultmaskēta, ar placebo kontrolēta 3. fāzes klīniskā pētījuma rezultātiem, ir sagaidāms, ka gandrīz visiem pacientiem veidosies IgG antivielas pret laronidāzi; vairumā gadījumu tas notiek 3 mēnešu laikā pēc terapijas sākuma.

Tāpat kā lietojot citas intravenozi ievadāmas olbaltumvielas saturošas zāles, ir iespējamas smagas alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijas.

ISR un paaugstinātas jutības reakcijas var rasties neatkarīgi no antivielu pret zālēm (APZ) veidošanās. Pacientiem, kuriem ir izveidojušās antivielas vai radušies ISR simptomi, Aldurazyme ievadīšanas laikā ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Aldurazyme terapijas laikā pacienti ir pastiprināti jāuzrauga un ir jāziņo par visiem ar infūziju saistītu reakciju, aizkavētu reakciju un iespējamu imunoloģisku reakciju gadījumiem. Regulāri ir jākontrolē un jāziņo par antivielu, tai skaitā IgG, IgE un ar enzīma aktivitāti vai enzīma atpakaļsaistīšanos saistītu neitralizējošo antivielu, statusu.

Klīniskajos pētījumos ISR parasti varēja kontrolēt, samazinot infūzijas ātrumu un ievadot pacientam (premedikācijas) zāles - antihistamīna un/vai pretdrudža līdzekļus (paracetamolu vai ibuprofēnu), tādējādi ļaujot pacientam turpināt terapiju.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 30 mg nātrija flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem, un tās tiek ievadītas intravenozi 0,9% nātrija hlorīda šķīdumā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Pamatojoties uz laronidāzes metabolismu, maz ticams, ka laronidāze iesaistās mijiedarbībās, kas notiek ar citohroma P450 piedalīšanos.

Aldurazyme nevajadzētu lietot vienlaicīgi ar hlorohīnu vai prokaīnu, jo pastāv risks, ka varētu tikt traucēta šūnu spēja izmantot laronidāzi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par Aldurazyme lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Tādēļ Aldurazyme grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Barošana ar krūti

Laronidāze var izdalīties ar pienu. Tā kā nav datu par to, kā jaundzimušos ietekmē laronidāze, kas nonāk mātes pienā, Aldurazyme lietošanas laikā ieteicams pārtraukt zīdīšanu.

Fertilitāte

Nav klīnisku datu par laronidāzes ietekmi uz fertilitāti. Pirmsklīnisko datu rezultātos nekonstatēja nozīmīgas blakusparādības (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošuma profilu

Lielākā daļa no nevēlamajām blakusparādībām klīniskajos pētījumos tika klasificētas kā ar infūziju saistītās reakcijas. Tās radās 53% pacientu 3. fāzes pētījuma laikā (ārstēšanas ilgums līdz 4 gadiem) un 35% pacientu 5. pētījumā (ārstēšanas ilgums līdz 1 gadam). Dažas ISR bija smagas. Laika gaitā šo reakciju daudzums samazinājās. Visbiežākās nevēlamās zāļu izraisītās blakusreakcijas (NZB) bija: galvassāpes, slikta dūša, sāpes vēderā, izsitumi, locītavu sāpes, muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs, pietvīkums, drudzis, lokālas reakcijas infūzijas vietā, asinsspiediena paaugstināšanās, skābekļa saturācijas pazemināšanās, paātrināta sirdsdarbība un drebuļi. Ar infūziju saistīto reakciju pēcreģistrācijas pieredze atklāja, ka ir ziņots par cianozi, hipoksiju, tahipnoju, drudzi, vemšanu, drebuļiem un eritēmu, un dažas no šīm reakcijām bija smagas.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

3. fāzes pētījuma laikā un tā turpinājumā, kurā pavisam tika ārstēti 45 pacienti (vecāki par 5 gadiem) līdz četriem gadiem ilgi, tika ziņots par NZB saistībā ar Aldurazyme lietošanu, un tās ir uzskaitītas zemāk un klasificētas grupās atbilstoši to rašanās biežumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav

zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Pacientu grupa bija maza, tādēļ NZB tika uzskatītas par biežām, ja tās radās vienam pacientam.

MedDRA orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi		Anafilaktiska reakcija	Paaugstināta jutība
Psihiskie traucējumi		Nemiers	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Parestēzijas, reibonis	
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	Bradikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Piesarkums	Hipotensija, bālums, perifēro ķermeņa daļu vēsums	Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Respirators distress, elpas trūkums, klepus	Cianoze, hipoksija, tahipnoja, bronhu spazmas, elpošanas apstāšanās, balsenes tūska, elpošanas mazspēja, rīkles pietūkums, stridors, obstruktīvi elpceļu traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša, sāpes vēderā	Vemšana, caureja	Lūpu pietūkums, pietūkusi mēle
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	Angioedēma, sejas pietūkums, nātrene, nieze, auksti sviedri, matu izkrišana, izteikta svīšana	Eritēma, sejas tūska
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artropātija, locītavu sāpes, muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs	Skeleta-muskuļu sāpes	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis, reakcija infūzijas vietā*	Drebuļi, karstuma sajūta, aukstuma sajūta, nogurums, gripai līdzīgi simptomi, sāpes injekcijas vietā	Ekstravazācija, perifēriska tūska
Izmeklējumi		Paaugstināta ķermeņa temperatūra, samazināts skābekļa piesātinājums	Pret zālēm specifiskas antivielas, neitralizējošas antivielas, paaugstināts asinsspiediens

* Klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ar infūziju saistītās reakcijas/reakcijas injekcijas vietā izpaudās, galvenokārt, ar pietūkumu, eritēmu, tūska, diskomfortu, nātreni, bālumu, makulāriem izsitumiem un siltuma sajūtu.

Tikai vienam pacientam, kuram jau iepriekš bija bijušas elpceļu problēmas, trīs stundas no zāļu ievadīšanas sākuma radās smaga reakcija (62. ārstēšanas nedēļā) un izpaudās kā nātrene un elpceļu obstrukcija, kuras novēršanai bija nepieciešama traheostomija. Šim pacientam bija pozitīvi IgE analīzes rezultāti.

Bez tam daži pacienti, kuriem bija MPS I smaga forma ar augšējo elpceļu un plaušu bojājumu, radās smagas reakcijas, tai skaitā bronhu spazmas, elpošanas apstāšanās un sejas pietūkums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ziņotās Aldurazyme izraisītās NZB no 2. fāzes pētījuma, kurā tika iekļauti 20 pacienti vecumā līdz 5 gadiem ar smagu fenotipu un kurus ārstēja līdz 12 mēnešiem ilgi, ir uzskaitītas zemāk. Intensitātes ziņā visas NZB bija vieglas vai vidēji smagas.

MedDRA orgānu sistēma	MedDRA ieteiktais termins	Biežums
Sirds funkcijas traucējumi	tahikardija	ļoti bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	drudzis	ļoti bieži
	drebuļi	ļoti bieži
Izmeklējumi	paaugstināts asinsspiediens	ļoti bieži
	samazināts skābekļa piesātinājums	ļoti bieži

4. fāzes pētījumā 33 MPS I pacienti saņēma 1 no 4 terapijas shēmām: 100 V/kg i.v. reizi nedēļā (ieteicamā deva), 200 V/kg i.v. reizi nedēļā, 200 V/kg i.v. reizi 2 nedēļās vai 300 V/kg i.v. reizi 2 nedēļās. Vismazāk NZB un ar zāļu ievadīšanu saistīto reakciju novēroja pacientiem ieteicamās devas grupā. Ar zāļu ievadīšanu saistīto reakciju veidi bija līdzīgi citos klīniskajos pētījumos novērotajiem.

Izvēlētu nevēlamo reakciju apraksts

Imunogenitāte

Gandrīz visiem pacientiem attīstījās IgG antivielas pret laronidāzi. Vairumam pacientu 3 mēnešu laikā kopš terapijas sākuma novēroja serokonversiju, tomēr pacientiem, kas jaunāki par 5 gadiem, ar smagāku fenotipu, serokonversija notika mēneša laikā (vidēji 26 dienās pret 45 dienām 5 gadus un vecāku pacientu gadījumā). 3. fāzes pētījuma beigās (vai arī līdz agrīnai izslēgšanai no pētījuma) 13/45 pacientiem nebija ar radioimunoprecipitācijas (RIP) metodi konstatējamu antivielu, to skaitā bija 3 pacienti, kuriem nekad nebija notikusi serokonversija. Pacientiem ar zemu vai nekonstatējamu antivielu līmeni bija novērojama izteikta urīna GAG koncentrācijas samazināšanās, turpretī pacientiem ar augstiem antivielu titriem bija novērojama dažādas pakāpes urīna GAG koncentrācijas samazināšanās, turklāt augstāki antivielu pret zālēm (APZ) titri ir novēroti arī MPS I reģistrā iekļautajiem pacientiem ar smagu slimību. Pacientiem ar pastāvīgi augstiem APZ titriem ir nosliece uz mazāk izteiktu GAG koncentrācijas pazemināšanos urīnā.

Otrās un trešās fāzes pētījumos 60 pacienti *in vitro* tika pārbaudīti attiecībā uz neitralizējošu ietekmi. Četriem pacientiem (trim pacientiem 3. fāzes pētījumā un vienam – 2. fāzes pētījumā) *in vitro* tika konstatēta zema vai robežstāvoklim raksturīga laronidāzes enzimatiskās aktivitātes inhibēšana, kas neietekmē klīnisko efektivitāti un/vai GAG koncentrācijas samazināšanos urīnā.

Pacientiem ar klīniskā stāvokļa pasliktināšanos, jāapsver nepieciešamība noteikt urīna GAG, APZ un neitralizējošo antivielu līmeni.

Antivielu klātbūtne nebija konsekventi saistīta ar ISR reakciju biežumu, lai gan bija raksturīgi, ka ISR parādīšanās brīdis sakrita ar IgG antivielu veidošanos. Klīniskie un novērojuma pētījumi liecina, ka tikai nelielam pacientu skaitam ir pozitīvi IgE antivielu testu rezultāti. IgE antivielu veidošanās var būt saistīta ar paaugstinātu jutību vai anafilaktiskām reakcijām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Neatbilstoša laronidāzes lietošana (pārdozēšana un/vai par ieteikto lielāks infūzijas ātrums) var būt saistīta ar zāļu nevēlamām blakusparādībām. Pārāk ātra laronidāzes ievadīšana var izraisīt sliktu dūšu, sāpes vēderā, galvassāpes, reiboni un dispnoju.

Atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim šādās situācijās infūzija nekavējoties jāpārtrauc vai infūzijas ātrums jāsamazina. Ja tas ir klīniski indicēts, var būt nepieciešamas vēl citas medicīniskas procedūras.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: enzīmi.

ATĶ kods: A16AB05.

MPS I slimība

Mukopolisaharīda uzkrāšanos izraisa glikozaminoglikānu (GAG) katabolismam nepieciešamo īpašo lizosomālo enzīmu nepietiekamība. MPS I ir heterogēna un multisistēmiska slimība, ko raksturo nepietiekams daudzums α -L-iduronidāzes, lizosomiskās hidrolāzes, kura katalizē dermatāna sulfāta un heparāna sulfāta beigu α -L-idurona radikāļu hidrolīzi. Pazeminātas α -L-iduronidāzes aktivitātes vai tās trūkuma rezultātā notiek GAG, dermatāna sulfāta un heparāna sulfāta uzkrāšanās daudzu tipu šūnās un audos.

Darbības mehānisms

Enzīmu aizstājterapijas pamatojums ir atjaunot pietiekamu enzimatīvās aktivitātes līmeni uzkrātā substrāta hidrolīzei un novērst turpmāko uzkrāšanos. Pēc intravenozas infūzijas laronidāze ātri nonāk no asinsrites šūnu lizosomās, visticamāk ar mannozes-6-fosfāta receptoru palīdzību.

Attīrīta laronidāze ir glikoproteīns, kura molekulārais svars ir aptuveni 83 kD. Laronidāzi veido 628 aminoskābes pēc proteīnķēdes beigu N-grupas atšķelšanas. Molekula satur 6 N-saišu oligosaharīda modifikācijas centrus.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Lai novērtētu Aldurazyme lietošanas efektivitāti un drošumu, ir veikti 3 klīniski pētījumi. Vienā klīniskajā pētījumā uzmanība galvenokārt tika pievērsta tam, lai novērtētu Aldurazyme ietekmi uz tādām MPS I sistēmiskām izpausmēm kā slikta fiziskās slodzes panesamība, obstruktīva plaušu slimība, augšējo elpošanas ceļu obstrukcija, samazināts kustību apjoms locītavās, palielinātas aknas un redzes traucējumi. Vienā pētījumā tika vērtēts galvenokārt Aldurazyme lietošanas drošums un farmakokinētika pacientiem, kuri jaunāki par 5 gadiem, tajā tika iekļauts arī neliels efektivitātes vērtējums. Trešajā pētījumā tika izvērtēta dažādu Aldurazyme terapijas shēmu farmakodinamika un drošums.

Līdz šim nav iegūti klīniskie dati, kas liecinātu par iedarbību uz slimības neiroloģiskajām izpausmēm.

Aldurazyme drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, dubultaklā placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā, kurā piedalījās 45 pacienti vecumā no 6 līdz 43 gadiem. Lai gan tajā tika iekļauti pacienti, kuri pārstāvēja visu slimības spektra diapazonu, vairākums pacientu bija ar vidēji izteiktu fenotipu, un tikai viens patients pārstāvēja smagu fenotipu. Pacienti tika iekļauti, ja forsētā vitālā kapacitāte (FVC) bija mazāka par 80% no aprēķinātā, un tie spēja stāvēt 6 minūtes un iet 5 metrus.

Pacienti saņēma vai nu 100 V/kg Aldurazyme vai placebo katru nedēļu 26 nedēļu laikā. Primārie efektivitātes mērķa parametri bija procentuālās izmaiņas no aprēķinātā normālā FVC un absolūtās noietās distances sešu minūšu ieešanas testā (6MWT). Pēc tam visi pacienti tika iekļauti paplašinātā atklātas fāzes pētījumā, kura ietvaros viņi vēl 3,5 gadus (182 nedēļas) visi katru nedēļu saņēma 100 V/kg Aldurazyme.

Pēc 26 nedēļu terapijas ar Aldurazyme ārstētiem pacientiem caurmērā plaušu funkcijas un iešanas spēja uzlabojās salīdzinājumā ar placebo lietotājiem, kas attēlots tabulā.

3. fāze, 26 nedēļas ilga ārstēšana salīdzinājumā ar placebo				
			P vērtība	Ticamības intervāls (95%)
Procenti no aprēķinātā normālā FVC (procentpunkti)	vidēji	5,6	-	
	caurmērā	3,0	0,009	0,9 – 8,6
6MWT (metri)	vidēji	38,1	-	
	caurmērā	38,5	0,066	-2,0 – 79,0

Paplašinātais atklātās fāzes pētījums parādīja šo rādītāju uzlabošanos un/vai saglabāšanos iepriekšējā līmenī laika periodā līdz 208 nedēļām „Aldurazyme/Aldurazyme” grupā un līdz 182 nedēļām „Placebo/Aldurazyme” grupā, kā attēlots tabulā.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	208. nedēļā	182. nedēļā
Vidējās izmaiņas attiecībā pret stāvokli pirms ārstēšanas		
Procenti no aprēķinātā normālā FVC (%) ¹	- 1,2	- 3,3
6MWT (metri)	+ 39,2	+ 19,4
Apnojas/hipopnojas indekss (AHI)	- 4,0	- 4,8
Kustību apjoms pleca locītavā fleksijā (grādi)	+ 13,1	+ 18,3
CHAQ/HAQ invaliditātes indekss ²	- 0,43	- 0,26

¹ Procentu no aprēķinātā normālā FVC samazināšanās šajā laika posmā nav klīniski nozīmīga, absolūtie plaušu tilpumi turpināja pieaugt, atbilstoši pacientu garuma pieaugumam bērnu populācijā.

² Abās grupās indeksa izmaiņas bija lielākas par minimālo klīniski nozīmīgo atšķirību (-0,24).

22 (85%) pacientiem no 26, kuriem pirms ārstēšanas bija izmainīts aknu tilpums, pētījuma beigās aknu tilpums normalizējās. Pirmajās 4 nedēļās tika novērota strauja ar urīnu izdalītā GAG (μg/ml kreatinīna) samazināšanās, kas saglabājās visā pētījuma laikā. GAG koncentrācija urīnā samazinājās par 77% „Placebo/Aldurazyme” un 66% „Aldurazyme/Aldurazyme” grupās. Pētījuma beigās viena trešdaļa pacientu (15 no 45) bija ar normālu urīna GAG līmeni.

Nemot vērā to, ka slimības izpausmes pacientiem bija nevienmērīgas, tika izmantots salikts mērķa parametrs, kas sastāvēja no piecu efektivitātes rādītāju klīniski nozīmīgo izmaiņu summas (procenti no aprēķinātā normālā FVC, 6MWT, kustību apjoms pleca locītavā fleksijā, AHI un redzes asums), kopējā atbildes reakcija bija uzlabošanās 26 pacientiem (58%), bez izmaiņām 10 pacientiem (22%) un pasliktināšanās 9 pacientiem (20%).

Ir veikts vienu gadu ilgs atklāts 2. fāzes pētījums, kura laikā galvenokārt tika vērtēts preparāta lietošanas drošums un farmakokinētika, lietojot Aldurazyme 20 pacientiem, kuru vecums iekļaušanas brīdī bija mazāks par 5 gadiem (16 pacienti ar smagu fenotipu un 4 pacienti ar vidēji smagu fenotipu). Pacientiem bija noteikts 52 nedēļas reizi nedēļā infūzijas veidā saņemt pa 100 V/kg Aldurazyme. Četriem pacientiem pēdējās 26 nedēļās deva tika palielināta līdz 200 V/kg, jo viņiem 22. nedēļā tika konstatēta GAG koncentrācijas palielināšanās urīnā.

Šo pētījumu pabeidza astoņpadsmit pacienti. Aldurazyme abas devas bija labi panesamas. Vidējā GAG koncentrācija samazinājās par 50% 13. nedēļā, un pētījuma beigās tika konstatēta tā samazināšanās par 61%. Līdz pētījuma beigām visiem pacientiem bija samazinājušies aknu izmēri un 50% pacientu (9/18) bija normāli aknu izmēri. Pacientu skaits ar nelielu kreisā kambara hipertrofiju samazinājās no 53% (10/19) līdz 17% (3/18), un vidējā kreisā kambara masa, izteikta uz ķermeņa virsmas laukumu, samazinājās par 0,9 Z-Score (n=17). Dažiem pacientiem tika novērota garuma (n=7) un svara (n=3) palielināšanās pret vecuma Z-score. Gados jaunākie pacienti ar smagu fenotipu

(<2,5 gadi) un visi 4 pacienti ar vidēji smagu fenotipu intelektuāli attīstījās atbilstoši vecumam, bet gados vecākais pacients ar smagu fenotipu uzrādīja minimālu vai neuzrādīja nekādu progresu intelektuālajā ziņā.

Lai izvērtētu dažādu Aldurazyme terapijas shēmu farmakodinamisko ietekmi uz urīna GAG, aknu tilpumu un 6 minūšu iešanas testu (6MWT), tika veikts 4. fāzes pētījums. Šajā 26 nedēļu ilgajā atklātajā pētījumā 33 MPS I pacienti saņēma 1 no 4 Aldurazyme terapijas shēmām: 100 V/kg i.v. reizi nedēļā (ieteicamā deva), 200 V/kg i.v. reizi nedēļā, 200 V/kg i.v. reizi 2 nedēļās vai 300 V/kg i.v. reizi 2 nedēļās. Lielākās devas neuzrādīja pārliecinošas priekšrocības salīdzinājumā ar ieteicamo devu. Terapijas shēma 200 V/kg i.v. reizi 2 nedēļās varētu būt pieņemama alternatīva pacientiem, kuri ir sarežģīti saņemt infūzijas katru nedēļu, tomēr nav pierādījumu, ka šīm divām terapijas shēmām ir līdzvērtīga ilgtermiņa klīniskā efektivitāte.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc laronidāzes intravenozas ievadīšanas, veicot 240 minūšu ilgu infūziju un izmantojot devu: 100 V/kg ķermeņa masas, farmakokinētiskās īpašības tika noteiktas 1., 12. un 26. nedēļā.

Parametrs	1. infūzija vidēji ± SD	12. infūzija vidēji ± SD	26. infūzija vidēji ± 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} parādīja pieaugumu laika gaitā. Zāļu izkļiedes tilpums samazinājās, turpinoties ārstēšanai, iespējams saistībā ar antivielu veidošanos un/vai aknu tilpuma samazināšanos. Pacientiem, kuri jaunāki par 5 gadiem vielas farmakokinētikas profils ir līdzīgs tam, kas novērots vecākiem pacientiem vai pacientiem, kuru stāvoklis ir vieglāks.

Laronidāze ir olbaltumviela, un vielmaiņas procesā ir sagaidāma tās sašķelšanās peptīdu hidrolīzes ceļā. Rezultātā nav paredzams, ka aknu funkcijas pavājināšanās klīniski nozīmīgi ietekmētu laronidāzes farmakokinētiskās īpašības. Laronidāzes eliminācija caur nierēm ir uzskatāma par mazāko izvadīšanas ceļu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atsevišķu devu toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Genotoksicitāte un iespējamā kancerogenitāte nav paredzama.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni:

3 gadi.

Atšķaidīti šķīdumi:

No mikrobioloģiskā drošuma viedokļa zāles jāizlieto uzreiz. Ja tās nav tūlīt izlietotas, sagatavota šķīduma uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, nodrošinot, ka šķīdums atrodas kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 ml koncentrāts šķīduma pagatavošanai flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (silikonizēts hlorbutilkaučuks) un aizvākojums (alumīnijs) ar noplēšamu vāciņu (polipropilēns).

Iepakojuma lielumi: 1, 10 un 25 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katrs Aldurazyme flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai. Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāatšķaida ar infūzijām paredzētu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu, izmantojot aseptisku tehniku. Ieteicams atšķaidīto Aldurazyme šķīdumu ievadīt pacientiem, lietojot infūzijas komplektu, kas ir aprīkots ar 0,2 µm caurlaides filtru.

Ja Aldurazyme 100 V/ml koncentrāts infūzijām ir sagatavots lietošanai ar nātrija hlorīda 0,9 % šķīdumu, tā osmolalitāte ir 415 – 505 mOsm/kg, bet pH ir 5,2 – 5,9.

Sagatavošanās Aldurazyme ievadīšanai (jālieto aseptiskā tehnika)

- Ņemot vērā konkrētā pacienta svaru, nosakiet atšķaidāmo flakonu skaitu. Vajadzīgie flakoni jāizņem no ledusskapja apmēram 20 minūtes iepriekš, lai ļautu tiem sasniegt istabas temperatūru (ne augstāku par 30°C).
- Pirms atšķaidīšanas vizuāli pārbaudiet katru flakonu, lai pārliecinātos, vai nav vielas daļiņu un nav mainījusies krāsa. Caurspīdīgajam vai neredzamai zaigojošam bezkrāsainam vai blāvi dzeltenīgajam šķīdumam jābūt bez saskatāmām vielas daļiņām. Nedrīkst lietot flakonus, kuros var redzēt vielas daļiņas vai ir mainījusies krāsa.
- Ņemot vērā konkrētā pacienta svaru, nosakiet kopējo ievadāmo zāļu tilpumu – vai nu 100 ml (ja ķermeņa masa ir līdz 20 kg) vai 250 ml (ja ķermeņa masa pārsniedz 20 kg) nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijām.
- No infūzijas maisiņa jāatvelk un jāiznīcina tāds infūzijām paredzētais nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma tilpums, kas līdzinās kopējam pievienojamā Aldurazyme tilpumam.
- Atvelciet nepieciešamo Aldurazyme daudzumu no flakoniem un apvienojiet atvilktos tilpumus.
- Pievienojiet apvienotos Aldurazyme tilpumus infūzijām paredzētam nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumam.
- Viegli samaisiet šķīdumu infūzijai.

- Pirms izmantošanas vizuāli pārbaudiet, vai šķīdums nav duļķains. Drīkst lietot vienīgi caurspīdīgu un bezkrāsainu šķīdumu, kas nesatur redzamas vielas daļiņas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande.

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/03/253/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2003. gada 10. jūnijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 10. jūnijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

Galvenā informācija par papildu riska mazināšanas pasākumiem

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jānodrošina, lai visās dalībvalstīs, kurās tirdzniecībā ir laronidāze un/vai ir atļautas tās infūzijas mājas apstākļos, visi veselības aprūpes speciālisti (VAS), par kuriem ir paredzams, ka viņi parakstīs, izsniegs vai ievadīs laronidāzi, būtu pieejami un/vai izsniegti tālāk minētie izglītojošie norādījumi, kas jāizplata saskaņā ar vietējām vai valsts veselības aprūpes sistēmas prasībām.

- Norādījumi VAS par infūzijām mājas apstākļos
Turklāt ārstējošais ārsts vai zāļu parakstītājs, kas materiālus saņēmis no RAĪ, pacientiem/viņu aprūpētājiem izplatīs tālāk minētos izglītojošos norādījumus.
- Norādījumi par infūzijām mājas apstākļos un infūziju dienasgrāmata pacientiem/viņu aprūpētājiem

Izglītojošie materiāli veselības aprūpes speciālistiem: norādījumi VAS par infūzijām mājas apstākļos

VAS paredzētajos norādījumos ir iekļauta tālāk aprakstītā galvenā drošuma informācija, kas VAS palīdzēs ārstēt tos pacientus, kuri laronidāzi saņem mājas apstākļos.

Informācija VAS, kuri paraksta laronidāzi

- Kritēriji, kas nosaka piemērotību infūzijām mājas apstākļos
- Prasības attiecībā uz infūzijām mājas apstākļos un to organizēšanu, tostarp informācija par aprikojumu, iepriekšēju sagatavošanu un neatliekamo palīdzību

VAS paredzēta informācija par laronidāzes ievadīšanu

- Pacienta izmeklēšana pirms infūzijas izdarīšanas mājas apstākļos
- Prasības attiecībā uz infūzijām mājas apstākļos un to organizēšana, tostarp informācija par aprīkojumu, iepriekšēju sagatavošanu un neatliekamo palīdzību
- Sīkāka informācija par laronidāzes sagatavošanu un ievadīšanu, tostarp par visiem tās sagatavošanas, izšķīdināšanas, atšķaidīšanas un ievadīšanas posmiem
- Informācija par pazīmēm un simptomiem, kas liecina par infūzijas izraisītām reakcijām, un ieteicamo rīcību zāļu izraisīto nevēlamo blakusparādību (NBP) novēršanai pēc simptomu rašanās

Izglītojošais materiāls pacientiem: norādījumi par infūzijām mājas apstākļos un infūziju dienasgrāmata pacientiem/viņu aprūpētājiem

Pacientam/viņa aprūpētājam paredzētajos norādījumos ir iekļauta tālāk aprakstītā galvenā drošuma informācija.

- Informācija par paaugstinātas jutības reakciju risku, tostarp paaugstinātas jutības pazīmēm un simptomiem un ieteicamo rīcību pēc simptomu rašanās
- Infūziju dienasgrāmata, kas ir izmantojama infūziju pierakstīšanai un lai dokumentētu visas ar zāļu infūzijām saistītās reakcijas (ISR), tostarp alerģijas tipa reakcijas pirms infūzijas, tās laikā un pēc infūzijas.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (1 FLAKONS, 10 FLAKONI, 25 FLAKONI)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aldurazyme 100 V/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
laronidase

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 ml satur 100 V laronidāzes.
Katrs 5 ml flakons satur 500 V laronidāzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
Nātrijs hlorīds,
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts,
Nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts,
Polisorbāts 80,
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.
10 flakoni koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.
25 flakoni koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Viss neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/03/253/001 1 flakons
EU/1/03/253/002 10 flakoni
EU/1/03/253/003 25 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Aldurazyme 100 V/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
laronidase
Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 ml

6. CITA

Uzglabāt 2°C – 8°C.

Sanofi B.V. – NL

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Aldurazyme 100 V/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *Laronidase*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aldurazyme un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Aldurazyme lietošanas
3. Kā lietot Aldurazyme
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aldurazyme
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Aldurazyme un kādam nolūkam to lieto

Aldurazyme ir paredzēts MPS I (mukopolisaharidoze I tips) pacientu ārstēšanai. Tas ir paredzēts neneiroloģisko simptomu ārstēšanai.

MPS I pacientiem pilnībā vai daļēji trūkst enzīms α -L-iduronidāze, kas organismā šķel īpašas vielas (glikozaminoglikānus). Tā rezultātā šīs vielas organismā nesašķeļas un netiek izvadītas, kā tam būtu jānotiek. Tās uzkrājas dažādos organisma audos un izraisa MPS I raksturīgos simptomus.

Aldurazyme ir īpašs mākslīgi radīts enzīms – laronidāze. Tas var aizvietot pie MPS I organismā trūkstošo enzīmu.

2. Kas Jums jāzina pirms Aldurazyme lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Aldurazyme šādos gadījumos

Ja Jums ir alerģija pret laronidāzi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Aldurazyme lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Aldurazyme lietošana izraisa:

- alerģiskas reakcijas, tai skaitā anafilaksi (smagu alerģisku reakciju) - skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības". Dažas no šīm reakcijām var būt dzīvībai bīstamas. Simptomi var būt elpošanas mazspēja/distress (plaušu nespēja pareizi darboties), stridors (augstas toņkārtas elpošanas skaņas) un citi traucējumi, ko izraisa elpceļu nosprostošanās, strauja elpošana, pārmērīga elpceļu muskuļu kontrakcija, kas apgrūtina elpošanu (bronhu spazmas), nepietiekams skābekļa daudzums audos (hipoksija), zems asinsspiediens, lēna sirdsdarbība vai niezoši izsitumi (nātrene);
- ar zāļu ievadīšanu saistītas reakcijas, t.i., visā zāļu ievadīšanas laikā vai līdz zāļu ievadīšanas dienas beigām radušās blakusparādības – informāciju par simptomiem skatīt 4. punktā "Iespējamās blakusparādības".

Ja rodas šādas reakcijas, Aldurazyme lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Šīs reakcijas var būt īpaši smagas, ja Jums pirms tam jau ir bijusi MPS I izraisīta augšējo elpceļu obstrukcija.

Alerģiska tipa reakcijas novēršanai Jums var ievadīt papildu zāles, piemēram, prethistamīna līdzekļus un paracetamolu, lai palīdzētu novērst alerģiska tipa reakcijas.

Ārsts pieņems lēmumu arī par to, vai Jūs turpmāk varēsīt saņemt Aldurazyme.

Citas zāles un Aldurazyme

Ja lietojat zāles, kas satur hlorohīnu vai prokaīnu, informējiet savu ārstu, jo pastāv risks, ka Aldurazyme iedarbība pavājināsies.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Nav pietiekamas pieredzes par Aldurazyme lietošanu grūtniecēm. Jums nedrīkst ievadīt Aldurazyme grūtniecības laikā, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

Nav zināms, vai Aldurazyme nokļūst mātes pienā. Aldurazyme lietošanas laikā ieteicams pārtraukt zīdīšanu.

Nav pieejama informācija par Aldurazyme ietekmi uz fertilitāti.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Aldurazyme satur nātriju

Šīs zāles satur 30 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamā/vārāmā sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,5% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Aldurazyme

Lietošanas norādījumi – atšķaidīšana un ievadīšana

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pirms ievadīšanas jāatšķaida, un tas paredzēts intravenozai lietošanai (skatīt informācijā veselības aprūpes speciālistiem). Aldurazyme ievadīšanai jānotiek attiecīgā ārstniecības iestādē, kurā atrodas vajadzības gadījumā lietošanai gatava reanimācijas aparātūra.

Infūzija mājas apstākļos

Jūsu ārsts var apsvērt iespējamību, ka Aldurazyme infūzijas var notikt mājas apstākļos, ja tas ir droši un ērti. Ja Aldurazyme infūzijas laikā Jums radīsies kāda blakusparādība, par infūziju atbildīgais speciālists var pārtraukt infūziju un uzsākt piemērotu ārstēšanu.

Deva

Ieteicamā Aldurazyme lietošanas shēma ir 100 V/kg ķermeņa masas lietota kā intravenoza infūzija vienu reizi nedēļā. Sākotnējo infūzijas devu – 2 V/kg/h, ja pacients to panes, pakāpeniski var palielināt ik pēc piecpadsmit minūtēm līdz maksimālajai devai 43 V/kg/h. Kopējā zāļu deva jāievada apmēram 3-4 stundu laikā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Ja izlaižat Aldurazyme infūziju

Ja ir izlaista viena Aldurazyme infūzija, sazinieties ar savu ārstu.

Ja Jums tiek ievadīts vairāk Aldurazyme, nekā noteikts

Ja ievadītā Aldurazyme deva ir pārāk liela vai deva tiek ievadīta pārāk ātri, var rasties zāļu nevēlamās blakusparādības. Pārāk ātra Aldurazyme ievadīšana var izraisīt sliktu dūšu, sāpes vēderā, galvassāpes,

reiboni un apgrūtinātu elpošanu (dispnoju). Šādās situācijās nekavējoties jāpārtrauc zāļu ievadīšana vai jāsamazina zāļu ievadīšanas ātrums. Ārsts pieņems lēmumu par to, vai ir nepieciešamas vēl kādas citas medicīniskās procedūras.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības galvenokārt tika novērotas zāļu lietošanas laikā vai drīz pēc tās (ar zāļu ievadīšanu saistītās blakusparādības). Ja Jums rodas kāda no šīm reakcijām, **nekavējoties konsultējieties ar ārstu**. Jo ilgāk pacienti lietoja Aldurazyme, jo mazāks kļuva blakusparādību skaits. Lielākā daļa no šīm blakusparādībām bija vieglas vai vidēji smagas. Tomēr pacientiem ir novērota smaga sistēmiska alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija) Aldurazyme infūzijas laikā vai 3 stundu laikā pēc tās. Daži no šādas smagas alerģiskas reakcijas simptomiem bija dzīvībai bīstami un ietvēra ļoti lielas grūtības elpot, rīkles pietūkumu, zemu asinsspiedienu un zemu skābekļa līmeni organismā. Daži pacienti, kuriem bija MPS I smaga forma ar augšējo elpceļu un plaušu bojājumu, izjuta smagas reakcijas, tai skaitā bronhu spazmas (elpceļu sašaurinājums), elpošanas apstāšanos un sejas pietūkumu. Bronhu spazmu un elpošanas apstāšanās biežums nav zināms. Smaga alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija) un sejas pietūkums tiek uzskatīts par bieži sastopamu un var ietekmēt līdz 1 no 10 lietotājus.

Ļoti bieži simptomi (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 lietotājus), kas nebija būtiski, ietver:

- galvassāpes,
- sliktu dūšu,
- sāpes vēderā,
- izsitumus,
- locītavu slimības,
- sāpes locītavās,
- sāpes mugurā,
- sāpes rokās un kājās,
- pietvīkumu,
- drudzi, drebuļus,
- paātrinātu sirdsdarbību,
- paaugstinātu asinsspiedienu,
- reakciju infūzijas vietā, piemēram, pietūkumu, apsārtumu, šķidruma uzkrāšanos, diskomfortu, niezošus izsitumus, ādas bālumu, ādas krāsas pārmaiņas vai siltuma sajūtu.

Citas blakusparādības ir šādas:

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 lietotājus)

- paaugstināta ķermeņa temperatūra,
- troksnis ausīs,
- reibonis,
- klepus,
- elpas trūkums,
- vemšana,
- caureja,
- straujš zemādas audu pietūkums sejas, rīkles, roku un kāju apvidū, kas var apdraudēt dzīvību, ja rīkles pietūkums nosprosto elpceļus,
- nātrene,
- nieze,
- matu izkrišana,
- auksti sviedri, pastiprināta svīšana,

- muskuļu sāpes,
- bālums,
- vēsas rokas un kājas,
- karstuma sajūta, aukstuma sajūta,
- nogurums,
- gripai līdzīgi simptomi,
- sāpes injekcijas vietā,
- nemiers.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība),
- patoloģiski lēna sirdsdarbība,
- paaugstināts vai patoloģiski augsts asinsspiediens,
- balsenes pietūkums,
- zilgana ādas nokrāsa (sakarā ar zemāku skābekļa koncentrāciju asinīs),
- ātra elpošana,
- ādas apsārtums,
- zāļu izplūšana audos ap injekcijas vietu, kas var izraisīt bojājumu;
- plaušas nespēj pareizi darboties (elpošanas mazspēja),
- rīkles pietūkums,
- augstas tonkārtas elpošanas skaņas,
- elpceļu nosprostošanās, kas apgrūtina elpošanu,
- lūpu pietūkums,
- mēles pietūkums,
- šķidruma uzkrāšanās izraisīts pietūkums, īpaši potīšu un pēdu tūska,
- pret zālēm specifiskas antivielas – asins olbaltumvielas, kas asinīs veidojas kā atbildes reakcija uz šīm zālēm,
- antivielas, kas neitralizē šo zāļu iedarbību.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Aldurazyme

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērti flakoni

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicācijiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Aldurazyme satur

- Aktīvā viela ir laronidāze. 1 ml flakona šķīduma satur 100 V laronidāzes. Katrs 5 ml flakons satur 500 V laronidāzes.

- Citas sastāvdaļas ir: nātrija hlorīds, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Aldurazyme ārējais izskats un iepakojums

Aldurazyme ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Caurspīdīgs vai nedaudz opalescējošs bezkrāsains vai blāvi dzeltenīgs šķīdums.

Iepakojuma lielums: kastītē ir 1, 10 vai 25 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi B.V., Paasheuveweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nīderlande.

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

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

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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233086 111

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

Danmark
sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Katrs Aldurazyme flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai. Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāatšķaida ar infūzijām paredzētu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu, izmantojot aseptisku tehniku. Ieteicams atšķaidīto Aldurazyme šķīdumu ievadīt pacientiem, lietojot infūzijas komplektu, kas ir aprīkots ar 0,2 µm caurlaides filtru.

No mikrobioloģiskās drošuma viedokļa produkts jāizlieto uzreiz. Ja tas nav tūlīt izlietots, sagatavota šķīduma uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C, nodrošinot, ka atšķaidīšana notika kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Aldurazyme nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm vienā infūzijā.

Sagatavošanās Aldurazyme infūzijai (jālieto aseptiskā tehnika)

- Nemot vērā konkrētā pacienta svaru, nosakiet atšķaidāmo flakonu skaitu. Vajadzīgie flakoni jāizņem no ledusskapja apmēram 20 minūtes iepriekš, lai ļautu tiem sasniegt istabas temperatūru (ne augstāku par 30°C).

- Pirms atšķaidīšanas vizuāli pārbaudiet katru flakonu, lai pārlicinātos, vai nav vielas daļiņu un nav mainījusies krāsa. Caurspīdīgajam vai nedaudz zaigojošam bezkrāsainam vai blāvi dzeltenīgajam šķīdumam jābūt bez saskatāmām vielas daļiņām. Nedrīkst lietot flakonus, kuros var redzēt vielas daļiņas vai ir mainījusies krāsa.
- Ņemot vērā konkrētā pacienta svaru, nosakiet kopējo ievadāmo infūzijas šķīduma tilpumu – vai nu 100 ml (ja ķermeņa masa ir līdz 20 kg) vai 250 ml (ja ķermeņa masa pārsniedz 20 kg) nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijām.
- No infūzijas maisiņa jāatvelk un jāiznīcina tāds infūzijām paredzētais nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma tilpums, kas līdzinās kopējam pievienojamā Aldurazyme tilpumam.
- Atvelciet nepieciešamo Aldurazyme daudzumu no flakoniem un apvienojiet atvilktos tilpumus.
- Pievienojiet apvienotos Aldurazyme tilpumus infūzijām paredzētam nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumam.
- Viegli samaisiet šķīdumu infūzijai.
- Pirms izmantošanas vizuāli pārbaudiet, vai šķīdums nav duļķains. Drīkst lietot vienīgi caurspīdīgu un bezkrāsainu šķīdumu, kas nesatur redzamas vielas daļiņas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.