

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aldurazyme 100 j./ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera 100 j. (około 0,58 mg) laronidazy.

Każda fiolka 5 ml zawiera 500 j. laronidazy.

Jednostka aktywności (j.) jest zdefiniowana jako ilość enzymu niezbędna do hydrolizy jednego mikromola substratu (4-MUI) na minutę.

Laronidaza jest rekombinowaną postacią ludzkiej α -L-iduronidazy i jest produkowana metodą rekombinacji DNA z zastosowaniem hodowli komórek ssaka – komórek jajnikowych chomika chińskiego (CHO – *Chinese Hamster Ovary*).

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu:

W każdej fiole 5 ml znajduje się 1,29 mmol sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przeźrysty lub lekko opalizujący roztwór, bezbarwny do bladożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Aldurazyme jest wskazany w długotrwałej substytucji enzymatycznej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozy typu I (MPS I; niedobór α -L-iduronidazy) w celu leczenia nieneurologicznych objawów choroby (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Aldurazyme powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu chorych na MPS I lub na inne wrodzone choroby metaboliczne. Produkt leczniczy Aldurazyme należy podawać w odpowiednich warunkach klinicznych, z natychmiastowym dostępem do wyposażenia resuscytacyjnego potrzebnego do leczenia nagłych stanów zagrożenia życia.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Aldurazyme, podawana raz w tygodniu, wynosi 100 j./kg mc.

Dzieci i młodzież

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki dla dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Aldurazyme u pacjentów w wieku powyżej 65 lat; u tych pacjentów nie można zalecić żadnego schematu dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Aldurazyme nie były oceniane u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby; u tych pacjentów nie można zalecić żadnego schematu dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Aldurazyme należy podawać w postaci wlewu dożylnego.

Początkową szybkość infuzji 2 j./kg mc./h można stopniowo zwiększać, co 15 minut w razie dobrej tolerancji, aż do maksymalnej szybkości 43 j./kg mc./h. Całkowitą objętość infuzji należy podać w ciągu około 3-4 godzin. Informacje o postępowaniu przed podaniem leku – patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Infuzja domowa

Wlewy produktu leczniczego Aldurazyme w domu można rozważyć u pacjentów, którzy dobrze je tolerują i u których w okresie kilku miesięcy nie wystąpiły umiarkowane lub ciężkie reakcje związane z infuzją (ang. infusion-associated reactions, IAR). Decyzja o przeprowadzeniu infuzji domowych powinna zostać podjęta zgodnie z oceną i zaleceniami lekarza prowadzącego.

Konieczne jest zapewnienie fachowemu personelowi medycznemu sprzętu, zasobów i procedur, w tym przeszkolenia, niezbędnych do wykonywania infuzji domowych. Infuzje domowe należy wykonywać pod nadzorem pracownika fachowego personelu medycznego, który powinien być zawsze dostępny w trakcie infuzji domowej oraz przez określony czas po infuzji. Przed rozpoczęciem infuzji domowych lekarz prowadzący i (lub) pielęgniarka powinni udzielić pacjentowi i (lub) opiekunowi odpowiednich informacji.

Dawka i szybkość infuzji w warunkach domowych powinny pozostać stałe i nie należy ich zmieniać bez nadzoru pracownika fachowego personelu medycznego.

Jeżeli u pacjenta wystąpią działania niepożądane w trakcie infuzji domowych, wlew należy natychmiast przerwać i rozpocząć właściwe leczenie (patrz punkt 4.4). Może być konieczne wykonywanie kolejnych wlewów w szpitalu lub w odpowiednich warunkach leczenia ambulatoryjnego do czasu, gdy dane działanie niepożądane nie ustąpi.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksja)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Aldurazyme zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych reakcji zagrażały życiu i obejmowały niewydolność/zaburzenia oddechowe, świst krtaniowy, obturacyjne zaburzenia dróg oddechowych, niedotlenienie, niedociśnienie tętnicze, bradykardię i pokrzywkę.

Podczas podawania produktu leczniczego Aldurazyme należy zapewnić łatwą dostępność odpowiednich leczniczych środków zapobiegawczych, w tym sprzęt do resuscytacji krążeniowo-oddechowej.

Jeśli wystąpi anafilaksja lub inne ciężkie reakcje nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego Aldurazyme. Należy zachować ostrożność, jeśli rozważa się zastosowanie

epinefryny u pacjentów z MPS I ze względu na zwiększoną częstość występowania choroby wieńcowej u tych pacjentów. U pacjentów z ciężką nadwrażliwością można rozważyć odczulanie na produkt leczniczy Aldurazyme. Jeśli zostanie podjęta decyzja o ponownym podaniu produktu leczniczego, należy zachować szczególną ostrożność, zapewniając odpowiednie środki resuscytacyjne.

W przypadku wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji nadwrażliwości, szybkość infuzji można zmniejszyć lub tymczasowo przerwać.

Jeśli pacjent toleruje infuzję, dawkę można zwiększyć w celu osiągnięcia ustalonej dawki.

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Aldurazyme zgłaszano reakcje związane z infuzją, przez które rozumie się wszelkie reakcje niepożądane występujące podczas infuzji lub przed końcem dnia, w którym przeprowadzono infuzję (patrz punkt 4.8).

Wydaje się, że ryzyko reakcji związanych z IAR podczas infuzji produktu leczniczego Aldurazyme jest większe u pacjentów obciążonych ostrymi chorobami współistniejącymi. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Aldurazyme należy wnikliwie ocenić stan pacjenta.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów IAR około 60 minut przed pierwszą infuzją produktu leczniczego Aldurazyme lub przed ponownym zastosowaniem po dłuższej przerwie zaleca się podanie leków w premedykacji (leki przeciwhistaminowe i (lub) przeciwgorączkowe). Jeśli takie są wskazania kliniczne, należy rozważyć zastosowanie premedykacji także przed następnymi infuzjami produktu leczniczego Aldurazyme. Z uwagi na niewielkie doświadczenie w zakresie wznawiania leczenia po dłuższej przerwie, należy zachować ostrożność wobec teoretycznie zwiększonego ryzyka reakcji nadwrażliwości po przerwaniu leczenia.

U pacjentów z występującą uprzednio ciężką chorobą obejmującą górne drogi oddechowe odnotowano ciężkie objawy IAR, dlatego szczególnie tych pacjentów należy nadal ściśle monitorować i dokonywać u nich infuzji produktu leczniczego Aldurazyme wyłącznie w odpowiednich warunkach klinicznych z natychmiastowym dostępem do urządzeń resuscytacyjnych stosowanych w nagłych przypadkach.

W przypadku pojedynczych ciężkich objawów IAR należy przerwać infuzję, aż do ustąpienia objawów i rozważyć leczenie objawowe (np. lekami przeciwhistaminowymi i przeciwgorączkowymi/przeciwzapalnymi). Należy rozważyć korzyści i ryzyko ponownego podania produktu leczniczego Aldurazyme po ciężkim IAR. Można ponownie rozpocząć infuzję z szybkością wynoszącą 1/2 – 1/4 szybkości, podczas której wystąpiła reakcja.

W przypadku nawracających umiarkowanych objawów IAR albo ponownej próby leczenia po pojedynczych ciężkich objawach IAR należy rozważyć premedykację (lekami przeciwhistaminowymi i przeciwgorączkowymi/przeciwzapalnymi i (lub) kortykosteroidami) i zmniejszenie szybkości infuzji do wynoszącej 1/2 – 1/4 szybkości, podczas której wystąpiła poprzednia reakcja.

W przypadku łagodnych lub umiarkowanych objawów IAR należy rozważyć leczenie objawowe (np. lekami przeciwhistaminowymi i przeciwgorączkowymi/ przeciwzapalnymi i (lub) kortykosteroidami) i (lub) zmniejszenie szybkości infuzji do mniejszej o połowę niż ta, podczas której wystąpiła reakcja.

Jeśli pacjent toleruje infuzję, dawkę można zwiększyć w celu osiągnięcia ustalonej dawki.

Immunogenność

Na podstawie randomizowanego badania klinicznego trzeciej fazy prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, u niemal wszystkich pacjentów można spodziewać się powstawania przeciwciał klasy IgG przeciwko laronidazie, na ogół w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Tak, jak w przypadku każdego produktu leczniczego podawanego dożylnie zawierającego białko, mogą wystąpić poważne reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. IAR i reakcje nadwrażliwości

mogą wystąpić niezależnie od rozwoju przeciwciał przeciwlękowych (ang. anti-drug antibodies, ADA).

W przypadku pacjentów, u których pojawiły się przeciwciała lub objawy IAR, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Aldurazyme (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Pacjentów leczonych produktem leczniczym Aldurazyme należy ściśle monitorować i zgłaszać wszystkie przypadki reakcji związanych z infuzją, reakcji opóźnionych i możliwych reakcji immunologicznych. Należy regularnie monitorować i zgłaszać poziom przeciwciał, w tym IgG, IgE, przeciwciał neutralizujących aktywność enzymu lub wychwyt enzymu.

W badaniach klinicznych zwykle udawało się opanować objawy IAR przez zmniejszenie szybkości infuzji oraz przez (wstępne) leczenie pacjenta lekami przeciwhistaminowymi i (lub) przeciwgorączkowymi (paracetamol lub ibuprofen), co umożliwiało pacjentowi kontynuowanie leczenia.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 30 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Produkt podaje się dożylnie w 0,9% roztworze chlorku sodu (patrz punkt 6.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Biorąc pod uwagę metabolizm laronidazy, wydaje się, że jej wchodzenie w interakcje za pośrednictwem cytochromu P450 jest mało prawdopodobne.

Z powodu ryzyka zaburzeń w wewnątrzkomórkowym wychwycie laronidazy, produktu leczniczego Aldurazyme nie należy podawać równocześnie z chlorochiną lub prokainą.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Aldurazyme u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Dlatego produktu leczniczego Aldurazyme nie należy stosować w ciąży, chyba że istnieje wyraźna konieczność.

Karmienie piersią

Laronidaza może być wydzielana z mlekiem. Ponieważ nie ma danych o ekspozycji noworodków na laronidazę za pośrednictwem mleka kobiecego, zaleca się zaprzestanie karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Aldurazyme.

Płodność

Brak jest danych klinicznych dotyczących wpływu laronidazy na płodność. Dane przedkliniczne nie wykazały żadnych istotnych wyników niepożądanych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość występujących zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych zaklasyfikowano jako reakcje związane z infuzją (IAR). W badaniu III fazy (okres leczenia do 4 lat) występowały one u 53% uczestników badania oraz u 35% pacjentów w badaniu obejmującym dzieci poniżej 5 lat (okres leczenia do 1 roku). Niektóre z IAR były ciężkie. Z czasem liczba tego rodzaju reakcji ulegała zmniejszeniu. Najczęstsze działania niepożądane leku: bóle głowy, nudności, bóle brzucha, wysypka, bóle stawów, grzbietu, kończyn, nagłe zaczerwienienie skóry, gorączka, odczyny w miejscu infuzji, zwiększenie ciśnienia tętniczego, zmniejszenie wysycenia hemoglobiny krwi tętniczej tlenem (saturacji), częstoskurcz i dreszcze. Po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki reakcji związanych z infuzją wystąpienie sinicy, niedotlenienia narządów i tkanek, przyspieszonego oddechu, gorączki, wymiotów, dreszczy i rumienia, w niektórych przypadkach reakcje te były ciężkie.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane produktu leczniczego Aldurazyme zgłaszane podczas badania trzeciej fazy oraz badania uzupełniającego u łącznie 45 pacjentów w wieku 5 lat i więcej leczonych przez okres do 4 lat podano poniżej. Zastosowano następujące kategorie częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Z uwagi na niewielką populację pacjentów działanie niepożądane występujące u jednego pacjenta klasyfikuje się jako częste.

Klasyfikacja narządów i układów wg MedDRA	Bardzo często	Często	Częstość Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		odczyn anafilaktyczny	nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		niepokój	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	parestezje, zawroty głowy	
Zaburzenia serca		częstoskurcz	bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca	niedociśnienie tętnicze, błądność, oziębienie tkanek obwodowych	nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		niewydolność oddychania, duszność, kaszel	sinica, niedotlenienie narządów i tkanek, przyspieszony oddech, skurcz oskrzeli, zatrzymanie oddechu, obrzęk krtani, niewydolność oddechowa, obrzęk gardła, świst krtaniowy, obturacyjne zaburzenia dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, ból brzucha	wymioty, biegunka	obrzęk warg, obrzęk języka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, pokrzywka, świąd, zimny pot, łysienie, nadmierna potliwość	rumień, obrzęk twarzy,

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej	zapalenie stawów, ból grzbietu, ból kończyn	ból układu kostno-mięśniowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, odczyn w miejscu podania*	dreszcze, uczucie gorąca, uczucie zimna, zmęczenie, objawy grypopodobne, ból w miejscu iniekcji	wynaczynienie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne		zwiększenie temperatury ciała, zmniejszenie saturacji	przeciwciała przeciwleukowe, przeciwciała neutralizujące, zwiększenie ciśnienia tętniczego

* Reakcje w miejscu infuzji/iniekcji zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu obejmowały w szczególności: opuchliznę, rumień, obrzęk, dyskomfort, pokrzywkę, błądź, plamki oraz uczucie ciepła.

U jednego pacjenta z uprzednio istniejącą obturacją dróg oddechowych wystąpiła ciężka reakcja po 3 godzinach od rozpoczęcia infuzji (w 62 tygodniu leczenia) w postaci pokrzywki i niedrożności dróg oddechowych, co wymagało tracheostomii. Wynik oznaczenia IgE u tego pacjenta był dodatni. Ponadto u kilku pacjentów z ciężką mukopolisacharydozą typu I (w wywiadzie obejmującą górne drogi oddechowe i płuca) wystąpiły ciężkie reakcje, w tym skurcze oskrzeli, zatrzymanie akcji oddechowej i obrzęk twarzy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego Aldurazyme zgłaszane podczas badania drugiej fazy w grupie 20 pacjentów w wieku poniżej 5 lat głównie z ciężkim fenotypem, leczonych przez okres do 12 miesięcy podano poniżej. Nasilenie działań niepożądanych było łagodne do umiarkowanego.

Klasyfikacja narządów i układów wg MedDRA	Preferowany termin wg klasyfikacji MedDra	Częstość występowania
Zaburzenia serca	częstoskurcz	bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	bardzo często
	dreszcze	bardzo często
Badania diagnostyczne	zwiększone ciśnienie tętnicze	bardzo często
	zmniejszenie saturacji	bardzo często

W badaniu fazy IV u 33 pacjentów z rozpoznaniem MPS I stosowano 1 z 4 schematów dawkowania: 100 j./kg mc. iv. 1 raz w tygodniu (zalecana dawka), 200 j./kg mc. iv. 1 raz w tygodniu, 200 j./kg mc. iv. 1 raz na 2 tygodnie lub 300 j./kg mc. iv. 1 raz na 2 tygodnie. W grupie zalecanego dawkowania obserwowano najmniejszą liczbę pacjentów, u których wystąpiły reakcje niepożądane związane ze stosowaniem leku i reakcje związane z IAR. Objawy reakcji związanych z infuzją były podobne do obserwowanych w innych badaniach klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

Niemal u wszystkich pacjentów wytworzyły się przeciwciała IgG przeciwko laronidazie. U większości pacjentów serokonwersja wystąpiła w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia; chociaż u pacjentów

w wieku poniżej 5 lat z ciężkim fenotypem serokonwersja nastąpiła głównie w ciągu 1 miesiąca (średnio 26 dni w porównaniu do 45 dni u pacjentów w wieku 5 lat i więcej).

Przed zakończeniem badania III fazy (lub po przerwaniu udziału w badaniu) u 13/45 pacjentów (w tym 3 pacjentów bez serokonwersji) w badaniu metodą radioimmunoprecypitacji nie stwierdzono wykrywalnych mian przeciwciał. U pacjentów z zerowym lub małym mianem przeciwciał wykazano wyraźne zmniejszenie stężenia GAG w moczu, natomiast dużym mianom przeciwciał towarzyszyło zmienne zmniejszenie stężenia GAG w moczu. Ponadto, u pacjentów z rozpoznaniem MPS I z ciężkim przebiegiem choroby obserwowano również wyższe miana ADA. U pacjentów z utrzymującymi się dużymi mianami ADA obserwowano mniejszą redukcję stężenia GAG w moczu.

Podczas II i III fazy badania, u 60 pacjentów zbadano efekt neutralizacji *in vitro*. U czterech pacjentów (trzech w badaniu fazy trzeciej i jednego w badaniu fazy drugiej) wykazano marginalną lub niską aktywność enzymatyczną hamującą laronidazy *in vitro*, która nie wydawała się mieć wpływu na skuteczność kliniczną i (lub) zmniejszenie stężenia GAG w moczu.

U pacjentów z pogorszeniem stanu klinicznego należy rozważyć oznaczenie stężenia GAG w moczu, miana ADA i przeciwciał neutralizujących.

Obecność przeciwciał nie była konsekwentnie związana z występowaniem reakcji IAR, jednak początek występowania IAR na ogół zbiega się z rozpoczęciem tworzenia przeciwciał. Badania kliniczne i obserwacyjne wykazują, że tylko niewielka liczba pacjentów uzyska pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał IgE. Rozwój przeciwciał IgE może być związany z nadwrażliwością lub reakcjami anafilaktycznymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Niewłaściwe podanie laronidazy (przedawkowanie i (lub) szybkość infuzji większa niż zalecana) może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych. Zbyt szybkie podawanie laronidazy może powodować nudności, ból brzucha, ból głowy, zawroty głowy i duszność.

W takich sytuacjach oraz w zależności od stanu pacjenta należy natychmiast przerwać infuzję lub zmniejszyć szybkość infuzji. Jeśli jest to uzasadnione z medycznego punktu widzenia, może być wskazana dalsza interwencja.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: enzymy.

Kod ATC: A16AB05.

MPS I

Zaburzenia spichrzania mukopolisacharydów są spowodowane niedoborem specyficznych enzymów lizosomalnych potrzebnych do katabolizmu glikozoaminoglikanów (GAG). MPS I jest heterogennym i wieloukładowym schorzeniem charakteryzującym się niedoborem α -L-iduronidazy, hydrolazy lizosomalnej katalizującej hydrolizę końcowych reszt α -L-iduronowych siarczanu dermatanu i siarczanu heparanu. Skutkiem zmniejszonej aktywności lub braku α -L-iduronidazy jest akumulacja GAG, siarczanu dermatanu i siarczanu heparanu w wielu rodzajach komórek i tkanek.

Mechanizm działania

Uzasadnieniem dla terapii polegającej na substytucji enzymatycznej jest odtworzenie aktywności enzymatycznej wystarczającej do hydrolizy nagromadzonego substratu i zapobieżenia dalszej jego kumulacji. Po infuzji dożylniej laronidaza jest szybko usuwana z krążenia i pobierana przez komórki do lizosomów, najprawdopodobniej za pośrednictwem receptorów mannozo-6-fosforanowych.

Oczyszczona laronidaza jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej około 83 kD. Laronidaza zawiera 628 aminokwasów po odcięciu N-końca. Cząsteczka zawiera 6 miejsc zmodyfikowanych przez przyłączenie oligosacharydów do łańcucha polipeptydowego poprzez atomy azotu (N).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Aldurazyme przeprowadzono trzy badania kliniczne. Jedno badanie kliniczne dotyczyło głównie oceny wpływu produktu leczniczego Aldurazyme na układowe objawy MPS I, zaburzenia wentylacji ze zmniejszeniem wydolności oddechowej, obturację górnych dróg oddechowych, zmniejszenie ruchomości stawów, hepatomegalię i zaburzenia widzenia. W drugim badaniu głównie oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę produktu leczniczego Aldurazyme u pacjentów młodszych niż 5 lat, badano również skuteczności leczenia. Trzecie badanie miało na celu ocenę farmakodynamiki i bezpieczeństwa różnych schematów dawkowania produktu leczniczego Aldurazyme. W dotychczasowych badaniach klinicznych nie stwierdzono danych potwierdzających korzystny wpływ na neurologiczne objawy choroby.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Aldurazyme oceniano w badaniu trzeciej fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 45 pacjentów w wieku od 6 do 43 lat. Byli to pacjenci z pełnoobjawową chorobą, w większości z fenotypem pośrednim, tylko jeden pacjent z fenotypem ciężkim, z natężoną pojemnością życiową (FVC - *forced vital capacity*) mniejszą niż 80% normy dla wzrostu oraz zdolni do stania przez 6 minut i przejścia 5 metrów. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Aldurazyme 100 j./kg mc. lub placebo, co tydzień przez 26 tygodni. Głównymi punktami końcowymi w ocenie skuteczności były zmiana procentowa FVC i odległość pokonana w czasie testu 6-minutowego marszu (6 MWT). Wszystkich pacjentów włączono potem do otwartego badania kontynuacyjnego, w którym wszyscy otrzymywali produkt leczniczy Aldurazyme 100 j./kg mc. co tydzień dodatkowo przez 3,5 roku (182 tygodnie).

Po 26 tygodniach leczenia u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Aldurazyme wykazano w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo poprawę czynności płuc oraz zdolność do chodzenia w zakresie opisanym poniżej.

	Faza 3, 26 tygodni leczenia porównanie z placebo			
			Wartość p	Przedział ufności (95%)
Przewidywana wartość należna FVC (punkty procentowe)	średnia	5,6	-	
	mediana	3,0	0,009	0,9 - 8,6
6 MWT (metry)	średnia	38,1	-	
	mediana	38,5	0,066	-2,0 - 79,0

W badaniu uzupełniającym prowadzonym metodą otwartej próby wykazano poprawę i (lub) utrzymywanie się efektu do 208 tygodni w grupie leczonej schematem Aldurazyme/Aldurazyme oraz do 182 tygodni w grupie leczonej schematem placebo/Aldurazyme; wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	Po 208 tygodniach	Po 182 tygodniach

Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych przed rozpoczęciem leczenia		
Odsetek wartości należnej FVC (%) ¹	- 1,2	- 3,3
6 MWT (metry)	+ 39,2	+ 19,4
Wskaźnik bezdechów i spłyconego oddychania (AHI - <i>apnea/hypopnea index</i>)	- 4,0	- 4,8
Zakres ruchu zginania w stawie barkowym (w stopniach)	+ 13,1	+ 18,3
Wskaźnik niepełnosprawności CHAQ/HAQ ²	- 0,43	- 0,26

¹ W podanym przedziale czasowym zmniejszenie odsetka wartości należnej FVC nie przekroczyło poziomu istotności statystycznej, a bezwzględne objętości płuc wzrastały wraz ze zwiększającym się wzrostem dzieci.

² W obu grupach przekroczono granicę różnicy istotności klinicznej (-0,24).

Spośród 26 pacjentów z nieprawidłową objętością wątroby w punkcie wyjścia przed rozpoczęciem leczenia, u 22 osób (85%) przed zakończeniem leczenia uzyskano normalizację rozmiaru wątroby. W ciągu 4 pierwszych tygodni stwierdzono szybkie zmniejszenie wydalania GAG z moczem ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatyniny), które utrzymywało się przez pozostałą część badania. Zmniejszenie stężenia GAG w moczu wyniosło 77% w grupie leczonej schematem placebo/Aldurazyme oraz 66% w grupie leczonej schematem Aldurazyme/Aldurazyme; po zakończeniu badania stężenie GAG w moczu powróciło do normy u jednej trzeciej (15 z 45) pacjentów.

Aby uwzględnić heterogenność objawów chorobowych u poszczególnych pacjentów wyznaczono kumulacyjny punkt końcowy podsumowujący istotne klinicznie zmiany w zakresie pięciu wskaźników skuteczności (odsetek należnej wartości FVC, odległość 6MWT, zakres ruchów zgięcia w stawie barkowym, AHI oraz ostrość wzroku). Ogólną poprawę uzyskano u 26 (58%) pacjentów, brak zmian u 10 (22%), a pogorszenie u 9 (20%) pacjentów.

Przeprowadzono otwarte badanie II fazy, trwające 1 rok, oceniające głównie bezpieczeństwo i farmakokinetykę produktu leczniczego Aldurazyme u 20 pacjentów w wieku poniżej 5 lat w chwili włączenia (16 pacjentów z ciężkim fenotypem i 4 z umiarkowanym fenotypem). Pacjenci zostali zakwalifikowani do leczenia produktem leczniczym Aldurazyme w dawce 100 j./kg raz w tygodniu przez łączny okres 52 tygodni. U czterech pacjentów w ostatnich 26 tygodniach zwiększono dawkę do 200 j./kg mc. ze względu na wzrost stężenia GAG w moczu w 22. tygodniu.

Badanie zakończyło osiemnaścioro pacjentów. Obie dawki produktu leczniczego Aldurazyme były dobrze tolerowane. Średnie stężenie GAG w moczu zmniejszyło się o 50% w 13. tygodniu, a następnie o 61% w chwili zakończenia badania. Po zakończeniu badania u wszystkich pacjentów stwierdzono zmniejszenie objętości wątroby, a u 50% (9 z 18) pacjentów — prawidłową wielkość wątroby. Odsetek pacjentów z lekkim przerostem lewej komory zmniejszył się z 53% (10/19) do 17% (3/18), a średni wskaźnik masy lewej komory znormalizowany względem pola powierzchni ciała zmniejszył się o 0,9 wskaźnika Z-Score ($n=17$). Kilku pacjentów wykazało zwiększenie wzrostu ($n=7$) i masy ($n=3$) w porównaniu z tą samą grupą wiekową (wskaźnik Z-score). U młodszych pacjentów z ciężkim fenotypem ($< 2,5$ roku) oraz wszystkich 4 pacjentów z pośrednim fenotypem obserwowano prawidłowy rozwój intelektualny, natomiast w grupie w starszym wieku z ciężkim fenotypem rozwój poznawczy był ograniczony lub nie występował.

Badanie fazy IV przeprowadzono w celu oceny wpływu efektu farmakodynamicznego różnych schematów dawkowania produktu leczniczego Aldurazyme w odniesieniu do stężenia glikozaminoglikanów w moczu, objętości wątroby oraz wyników próby 6-minutowego marszu. W tym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby przez 26 tygodni 33 pacjentom z rozpoznaniem MPS I podawano 1 z 4 schematów dawkowania produktu leczniczego Aldurazyme: 100 j./kg mc. *iv.* raz w tygodniu (zalecana dawka), 200 j./kg mc. *iv.* raz w tygodniu, 200 j./kg mc. *iv.* raz na 2 tygodnie lub 300 j./kg mc. *iv.* raz na 2 tygodnie. Nie wykazano korzyści związanych ze stosowaniem większych dawek niż zalecane. Dawkowanie 200 j./kg mc. *iv.* co 2 tygodnie może stanowić odpowiednią alternatywę w przypadku trudności w cotygodniowym podawaniu infuzji; jednak nie ma dowodów na równoważną odległą skuteczność kliniczną obu schematów dawkowania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne mierzono w tygodniu 1., 12. i 26. po podaniu dożylnym laronidazy w infuzji trwającej 240 minut w dawce 100 j./kg mc.

Parametr	Infuzja 1	Infuzja 12	Infuzja 26
	Średnia ± SD	Średnia ± SD	Średnia ± SD
C_{max} (j./ml)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
AUC_∞ (h•j. /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

Wartość C_{max} wykazywała wzrost wraz z upływem czasu. Objętość dystrybucji zmniejszała się w miarę dalszego leczenia, co może być związane z tworzeniem przeciwciał i (lub) zmniejszeniem objętości wątroby. Profil farmakokinetyczny u pacjentów w wieku poniżej 5 lat był podobny do obserwowanego u pacjentów starszych i z mniejszym natężeniem choroby.

Laronidaza jest białkiem i spodziewanym sposobem degradacji metabolicznej jest hydroliza peptydów. Wobec tego nie oczekuje się, żeby zaburzenia czynności wątroby wpływały w sposób istotny klinicznie na farmakokinetykę laronidazy. Wydalanie laronidazy przez nerki ma niewielki udział w eliminacji leku z organizmu (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Genotoksyczność i potencjalne działanie rakotwórcze nie są spodziewane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

chlerek sodu
jednowodny jednozasadowy fosforan sodu
siedmiowodny dwuzasadowy fosforan sodu
Polisorbat 80
woda do iniekcji

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, nie należy mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięte fiolki:
3 lata.

Rozpuszczone roztwory:

Z punktu widzenia bezpieczeństwa mikrobiologicznego produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, nie przechowywać go dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C–8°C,

o ile rozpuszczanie odbyło się w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ml koncentratu do sporządzania roztworu w fiolce (szkło typu I) z korkiem (silikonowana guma chlorobutyłowa) i kapsłem (aluminium) ze zrywaniem wieczkiem (polipropylen).

Wielkości opakowań: 1, 10 i 25 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiołka produktu leczniczego Aldurazyme jest przeznaczona tylko do jednorazowego użytku. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%) z zachowaniem zasad aseptyki. Zaleca się, aby rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Aldurazyme podawać pacjentom z zastosowaniem zestawu do infuzji wyposażonym w filtr 0,2 µm.

Produkt leczniczy Aldurazyme 100 j./ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji rekonstruowany w 0,9% chlorku sodu ma osmolalność 415 - 505 mOsm/kg i pH 5,2 - 5,9.

Przygotowanie infuzji produktu leczniczego Aldurazyme (należy przestrzegać zasad aseptyki)

- Ustalić liczbę fiolek potrzebnych do rozcieńczenia na podstawie masy ciała konkretnego pacjenta. Około 20 minut wcześniej wyjąć potrzebne fiołki z lodówki, aby mogły osiągnąć temperaturę pokojową (poniżej 30°C).
- Przed rozcieńczeniem każdą fiołkę należy obejrzeć, czy roztwór nie zawiera cząstek stałych i nie zmienił barwy. W przezroczystym lub lekko opalizującym roztworze, bezbarwnym do bladożółtego, nie powinno być widać żadnych cząstek. Nie używać fiolek z widocznymi cząstkami lub o zmienionej barwie.
- Ustalić całkowitą objętość infuzji na podstawie masy ciała pacjenta – 100 ml (jeśli masa ciała jest mniejsza lub równa 20 kg) lub 250 ml (jeśli masa ciała jest większa niż 20 kg) roztworu chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%).
- Pobrać z worka infuzyjnego i wylać objętość roztworu chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%) równą całkowitej objętości dodawanego produktu leczniczego Aldurazyme.
- Pobrać potrzebną objętość z fiolek z produktem leczniczym Aldurazyme i połączyć pobrane objętości.
- Dodać połączone objętości produktu leczniczego Aldurazyme do roztworu chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%).
- Delikatnie wymieszać roztwór do infuzji.
- Przed użyciem należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera cząstek stałych. Można wykorzystać tylko przejrzysty i bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/253/001-003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 czerwca 2003

Data przedłużenia pozwolenia: 10 czerwca 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

Kluczowe informacje dotyczące dodatkowych środków minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny (MAH) powinien zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym laronidaza jest wprowadzona do obrotu i (lub) w którym jest dozwolone podawanie infuzji domowej, wszyscy pracownicy fachowego personelu medycznego, którzy będą przepisywać, wydawać i podawać laronidazę, będą mieli dostęp/otrzymują poniższy poradnik edukacyjny rozpowszechniany zgodnie z lokalnymi wymaganiami/krajowym systemem opieki zdrowotnej:

- Poradnik dotyczący infuzji domowej dla pracowników fachowego personelu medycznego

Dodatkowo, lekarz prowadzący, który otrzymał materiały od podmiotu odpowiedzialnego, przekaze pacjentom/opiekunom poniższy poradnik edukacyjny:

- Poradnik dotyczący infuzji domowej dla pacjenta/opiekuna, zawierający Dziennik infuzji

Materiały edukacyjne dla pracowników fachowego personelu medycznego: Poradnik dotyczący infuzji domowej dla pracowników fachowego personelu medycznego

Poradnik dla pracowników fachowego personelu medycznego zawiera następujące kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, które mają pomóc pracownikom fachowego personelu medycznego w leczeniu pacjentów otrzymujących laronidazę w warunkach domowych.

Informacje dla pracowników fachowego personelu medycznego przepisujących laronidazę:

- Kryteria kwalifikacji do infuzji domowej
- Wymagania dotyczące infuzji domowej i organizacji ich wykonywania, z uwzględnieniem sprzętu, premedykacji i pierwszej pomocy

Informacje dla pracowników fachowego personelu medycznego podających laronidazę:

- Ocena medyczna pacjenta przed podaniem infuzji w domu
- Wymagania dotyczące infuzji domowych i organizacji ich wykonywania, z uwzględnieniem sprzętu, premedykacji i pierwszej pomocy
- Szczegółowe informacje dotyczące przygotowania i podawania laronidazy, w tym wszystkie etapy przygotowania, rekonstytucji, rozcieńczania i podawania
- Informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych w przypadku reakcji związanych z infuzją oraz zalecane postępowanie w celu leczenia działań niepożądanych, jeśli wystąpią ich objawy

Materiały edukacyjne dla pacjenta: Poradnik dotyczący infuzji domowej dla pacjenta/opiekuna, zawierający Dziennik infuzji

Poradnik dla pacjenta/opiekuna zawiera następujące kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

- Informacje na temat ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym objawów przedmiotowych i podmiotowych nadwrażliwości oraz zalecanego postępowania w przypadku wystąpienia jej objawów
- Dziennik infuzji, który można wykorzystać do zapisywania infuzji i dokumentowania wszelkich reakcji związanych z infuzją (IAR), w tym reakcji nadwrażliwości typu alergicznego, przed, w trakcie lub po infuzji.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON ZEWNĘTRZNY (1 FIOŁKA, 10 FIOLEK, 25 FIOLEK)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aldurazyme 100 j./ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
laronidaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml zawiera 100 j. laronidazy.
Każda fiołka 5 ml zawiera 500 j. laronidazy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Chlorek sodu,
Jednowodny jednozasadowy fosforan sodu,
Siedmiowodny dwuzasadowy fosforan sodu,
Polisorbat 80,
Woda do iniekcji

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiołka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
10 fiołek koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
25 fiołek koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania dożylnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do użytku jednorazowego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużyty roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/253/001 1 Fiolka
EU/1/03/253/002 10 Fiolek
EU/1/03/253/003 25 Fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Aldurazyme 100 j./ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
laronidaza
Do podania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Sanofi B.V. – NL

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Aldurazyme 100 j./ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji laronidaza

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Aldurazyme i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Aldurazyme
3. Jak stosować lek Aldurazyme
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Aldurazyme
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Aldurazyme i w jakim celu się go stosuje

Lek Aldurazyme stosuje się w leczeniu pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem mukopolisacharydozy typu I (MPS I). Podaje się go w leczeniu objawów pozaneurologicznych choroby.

U osób z rozpoznaniem MPS I stwierdza się niewielką aktywność lub brak enzymu α -L-iduronidazy odpowiadającego za rozkład pewnych substancji (glikozaminoglikanów) w organizmie. Zaburza to proces rozkładu i przetwarzania w organizmie tych substancji oraz ich nagromadzenie w wielu tkankach organizmu prowadzące do wystąpienia objawów MPS I.

Lek Aldurazyme (laronidaza) jest sztucznie otrzymywanym enzymem. Umożliwia uzupełnienie niedoboru naturalnego enzymu u pacjentów z chorobą MPS I.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Aldurazyme

Kiedy nie stosować leku Aldurazyme

Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na laronidazę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Aldurazyme należy zwrócić się do lekarza.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli leczenie lekiem Aldurazyme powoduje:

- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksję (ciężka reakcja alergiczna) - patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane” poniżej. Niektóre z tych reakcji mogą zagrażać życiu. Objawy mogą obejmować niewydolność/zaburzenia oddechowe (niezdolność płuc do prawidłowej pracy), świst krtaniowy (wysoki dźwięk przy oddychaniu) i inne zaburzenia spowodowane niedrożnością dróg oddechowych, szybkie oddychanie, nadmierny skurcz mięśni dróg oddechowych powodujący trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli), brak tlenu w tkankach ciała (niedotlenienie), niskie ciśnienie krwi, wolna akcja serca lub swędząca wysypka (pokrzywka).

- Reakcje związane z infuzją, tj. jakiegokolwiek działania niepożądane występujące podczas infuzji lub przed końcem dnia, w którym przeprowadzono infuzję - objawy, patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane” poniżej.

Jeśli wystąpią takie reakcje, należy bezzwłocznie przerwać infuzję leku Aldurazyme, a lekarz musi rozpocząć odpowiednie leczenie.

Tego rodzaju reakcje mogą być szczególnie silne, jeżeli u pacjenta w przebiegu MPS I występuje zwężenie górnych dróg oddechowych.

W celu zapobiegania reakcjom alergicznym konieczne może być podanie dodatkowych leków np. przeciwhistaminowych, leków obniżających gorączkę (np. paracetamol) i (lub) kortykosteroidów.

Lekarz zdecyduje również, czy pacjent może kontynuować przyjmowanie leku Aldurazyme.

Inne leki i Aldurazyme

Ze względu na ryzyko hamowania działania leku Aldurazyme należy poinformować lekarza w razie stosowania leków zawierających chlorochinę lub prokainę.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Doświadczenia ze stosowaniem leku Aldurazyme u kobiet w ciąży są niewystarczające.

Leku Aldurazyme nie stosować w okresie ciąży, jeśli to nie jest bezwzględnie konieczne.

Nie wiadomo, czy lek Aldurazyme pojawia się w mleku kobiety. Zaleca się zaprzestanie karmienia piersią podczas leczenia lekiem Aldurazyme.

Brak informacji dotyczących wpływu leku Aldurazyme na płodność.

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Aldurazyme zawiera sól

Lek zawiera 30 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce. Odpowiada to 1,5% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek Aldurazyme

Instrukcja stosowania – rozcieńczenie i podawanie

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji trzeba rozcieńczyć przed zastosowaniem; lek przeznaczony jest do podawania dożylnego (patrz *Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego*).

Lek Aldurazyme należy podawać w odpowiednich warunkach klinicznych, z natychmiastowym dostępem do wyposażenia resuscytacyjnego potrzebnego do leczenia nagłych stanów medycznych.

Infuzja domowa

Lekarz może rozważyć wykonywanie infuzji leku Aldurazyme w domu, jeśli będzie to bezpieczne i wygodne dla pacjenta. Jeżeli u pacjenta wystąpi działanie niepożądane w trakcie infuzji leku Aldurazyme, pracownik personelu medycznego może przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku Aldurazyme to 100 j./kg mc. stosowana raz w tygodniu w infuzji dożylniej. Początkową szybkość infuzji 2 j./kg mc./h można stopniowo zwiększać co 15 minut w razie dobrej tolerancji, aż do maksymalnej szybkości 43 j./kg mc./h. Całkowitą objętość infuzji należy podać w ciągu około 3-4 godzin.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Aldurazyme

Jeśli podana dawka leku Aldurazyme jest zbyt duża lub infuzja jest zbyt szybka, mogą wystąpić działania niepożądane. Otrzymanie zbyt szybkiej infuzji leku Aldurazyme może spowodować nudności, ból brzucha, ból głowy, zawroty głowy i trudności w oddychaniu (duszność). W takich sytuacjach należy natychmiast przerwać infuzję lub zmniejszyć szybkość infuzji. Lekarz zdecyduje, czy konieczna jest dalsza interwencja.

Pominięcie zastosowania leku Aldurazyme

W razie pominięcia infuzji leku Aldurazyme należy skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane obserwowano na ogół podczas podawania leku lub krótko po jego zakończeniu (odczyny związane z infuzją). Jeśli u pacjenta wystąpi tego typu reakcja, należy **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**. Liczba wymienionych reakcji zmniejszała się w miarę długości leczenia lekiem Aldurazyme. Nasilenie większości reakcji było łagodne do umiarkowanego. Jednak w trakcie infuzji leku Aldurazyme lub do 3 godzin po niej u pacjentów obserwowano ciężkie uogólnione reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne). Niektóre z objawów takiej ciężkiej reakcji alergicznej zagrażały życiu pacjenta i obejmowały skrajne trudności z oddychaniem, obrzęk gardła, zmniejszone ciśnienie krwi oraz zmniejszony poziom tlenu w organizmie. U kilku pacjentów, którzy we wcześniejszym okresie mieli dolegliwości górnych dróg oddechowych i płuc związane z chorobą MPS I, wystąpiły silne reakcje, w tym skurcz oskrzeli (zwężenie dróg oddechowych), zatrzymanie oddychania i opuchnięcie twarzy. Częstość występowania skurczu oskrzeli i zatrzymania oddychania nie jest znana. Uważa się, że ciężkie reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne) i opuchnięcia twarzy występują często i mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów.

Do objawów występujących bardzo często (mogących dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów), które nie były ciężkie, należą:

- ból głowy,
- nudności,
- ból brzucha,
- wysypka,
- choroba stawów,
- bóle stawów,
- bóle pleców,
- ból rąk lub nóg,
- zaczerwienienie,
- gorączka, dreszcze,
- przyspieszony rytm serca,
- zwiększone ciśnienie krwi
- reakcja w miejscu infuzji, taka jak: opuchlizna, zaczerwienienie, gromadzenie się płynu, dyskomfort, swędząca wysypka, blady kolor skóry, odbarwiona skóra lub uczucie ciepła.

Inne działania niepożądane są następujące:

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów)

- podwyższenie temperatury ciała
- mrowienie
- zawroty głowy
- kaszel
- niewydolność oddechowa
- wymioty
- biegunka
- nagłe opuchnięcie pod skórą w obrębie twarzy, gardła, rąk i nóg, które może zagrażać życiu, jeśli opuchnięcie gardła blokuje drogi oddechowe
- pokrzywka
- świąd
- utrata owłosienia
- zimne poty, nadmierna potliwość
- bóle mięśniowe
- bladość
- zimne ręce lub stopy
- uczucie gorąca, uczucie zimna
- zmęczenie
- objawy rzekomogrypowe
- ból w miejscu wstrzyknięcia
- niepokój

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
- nieprawidłowe spowolnienie rytmu serca
- podwyższone lub nieprawidłowo wysokie ciśnienie krwi
- obrzęk strun głosowych
- niebieskawe zabarwienie skóry (ze względu na mniejsze stężenie tlenu we krwi)
- szybki oddech
- zaczerwienienie skóry
- przeciekanie leku do tkanki otaczającej miejsce wstrzyknięcia, gdzie może spowodować uszkodzenia
- niezdolność płuc do prawidłowej pracy (niewydolność oddechowa)
- obrzęk gardła
- wysoki dźwięk przy oddychaniu
- niedrożność dróg oddechowych powodująca trudności w oddychaniu
- obrzęk warg
- obrzęk języka
- opuchnięcie, zwłaszcza kostek i stóp, spowodowane zatrzymaniem płynów
- przeciwciała specyficzne dla leku, białko krwi wytwarzane w odpowiedzi na lek
- przeciwciała, które neutralizuje działanie leku

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Aldurazyme

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po symbolu EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Fiolki oryginalnie zamknięte:

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Aldurazyme

- Substancją czynną leku jest laronidaza. 1 ml roztworu w fiolce zawiera 100 j. laronidazy. W każdej fiolce 5 ml znajduje się 500 j. laronidazy.
- Ponadto lek zawiera chlorek sodu, jednowodny jednozasadowy fosforan sodu, siedmiowodny dwuzasadowy fosforan sodu, polisorbat 80, wodę do iniekcji.

Jak wygląda lek Aldurazyme i co zawiera opakowanie

Lek Aldurazyme jest dostarczany jako koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Jest to roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego.

Wielkość opakowania: 1, 10 i 25 fiolek w kartonie. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

United Kingdom (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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Każda fiolka z lekiem Aldurazyme jest przeznaczona tylko do jednorazowego użytku. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%) z zachowaniem zasad aseptyki. Zaleca się, aby rozcieńczony roztwór leku Aldurazyme podawać pacjentom za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr 0,2 µm.

Z punktu widzenia bezpieczeństwa mikrobiologicznego produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C–8°C, o ile rozpuszczanie miało miejsce w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

Leku Aldurazyme nie należy mieszać w jednej infuzji z innymi produktami leczniczymi.

Przygotowanie infuzji leku Aldurazyme (należy przestrzegać zasad aseptyki)

- Ustalić liczbę fiolek potrzebnych do rozcieńczenia na podstawie masy ciała pacjenta. Około 20 minut wcześniej wyjąć potrzebne fiolki z lodówki, aby mogły osiągnąć temperaturę pokojową (poniżej 30°C).
- Przed rozcieńczeniem każdą fiolkę należy obejrzeć czy roztwór nie zawiera cząstek stałych lub nie zmienił barwy. W przezroczystym lub lekko opalizującym roztworze, bezbarwnym do bladożółtego, nie powinno być widać żadnych cząstek. Nie używać fiolek z widocznymi cząstkami lub o zmienionej barwie.
- Ustalić całkowitą objętość infuzji na podstawie masy ciała pacjenta – 100 ml (jeśli masa ciała jest mniejsza lub równa 20 kg) lub 250 ml (jeśli masa ciała jest większa niż 20 kg) roztworu chlorku sodu do infuzji (0,9%).
- Pobrać z worka infuzyjnego i wylać objętość roztworu chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%) równą całkowitej objętości dodawanego leku Aldurazyme.
- Pobrać potrzebną objętość z fiolek z lekiem Aldurazyme i połączyć pobrane objętości.
- Dodać połączone objętości leku Aldurazyme do roztworu chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%).
- Delikatnie wymieszać roztwór do infuzji.
- Przed użyciem należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera cząstek stałych. Można wykorzystać tylko przejrzysty i bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.