PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Aldurazyme, 100 U/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje 100 U (približne 0,58 mg) laronidázy.
Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 500 U laronidázy.

Jednotka aktivity (U) je definovaná ako hydrolýza jedného mikromólu substrátu (4-MUI) za minútu.

Laronidáza je rekombinantnou formou humánnej α-L-iduronidázy a je vyrábaná technológiou rekombinantnej DNA s použitím cicavčích bunkových kultúr ovariálnych buniek čínskych škrečkov (CHO).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 1,29 mmol sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.
Číry až ľahko opalescentný, bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aldurazyme je určený na dlhodobú enzýmovú substitučnú liečbu u pacientov s potvrdenou diagnózou mukopolysacharidózy I (MPS I; deficiencia α-L-iduronidázy) na liečbu neneurologických prejavov choroby (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na liečbu Aldurazymom by mal dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti so starostlivosťou o pacientov s MPS I alebo inými dedičnými metabolickými chorobami. Aldurazyme sa má podávať v primeranom klinickom prostredí, v ktorom sú ľahko dostupné resuscitačné prostriedky na zvládnutie medicínskych núdzových stavov.

<u>Dávkovanie</u>

Odporúčané dávkovanie Aldurazymu je 100 U/kg telesnej hmotnosti, podávaných raz týždenne

Deti a dospievajúci
U detí a dospievajúcich nie je potrebná úprava dávky.

Starší pacienti
Bezpečnosť a účinnosť Aldurazymu u pacientov starších ako 65 rokov neboli stanovené, preto nemožno odporúčať dávkovanie lieku u týchto pacientov.

Poškodenie funkcie obličiek a pečene
Bezpečnosť a účinnosť Aldurazymu u pacientov s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou nebola hodnotená, preto u týchto pacientov nemožno odporučiť žiadnu dávkovaciu schému.

Spôsob podania
Aldurazyme sa má podávať ako intravenózna infúzia.

Ak to pacient znáša, počiatočnú rýchlosť infúzie 2 U/kg/h možno postupne zvyšovať každých 15 minút na maximum 43 U/kg/h. Celý objem dávky má byť podaný v priebehu 3 až 4 hodín. Informácie o premedikácii pozri časť 4. 4.

NávodPokyny na nariedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Infúzia v domácom prostredí
U pacientov, ktorí dobre znášajú infúzie a v priebehu niekoľkých mesiacov nemajú žiadne stredne závažné alebo závažné reakcie súvisiace s infúziou (*infusion-associated reaction,* IAR) v anamnéze, sa môže zvážiť podávanie infúzie Aldurazymu v domácom prostredí. Rozhodnutie prepustiť pacienta na podávanie infúzie v domácom prostredí sa má urobiť po vyhodnotení a po odporúčaní ošetrujúceho lekára.

Na podávanie infúzie v domácom prostredí musí byť vytvorená infraštruktúra, zdroje a postupy vrátane inštruktáže, ktoré bude mať k dispozícii zdravotnícky pracovník. Zdravotnícky pracovník má dohliadať na podávanie infúzie v domácom prostredí a má byť vždy dostupný počas podávania infúzie v domácom prostredí a stanovený čas po podaní infúzie. Pred začatím podávania infúzie v domácom prostredí má ošetrujúci lekár a/alebo zdravotná sestra pacienta a/alebo opatrovateľa náležite zaučiť.

Dávka a rýchlosť podávania infúzie majú byť v domácom prostredí konštantné a nemajú sa meniť bez dohľadu zdravotníckeho pracovníka.

Ak sa u pacienta počas podávania infúzie v domácom prostredí vyskytnú nežiaduce reakcie, podávanie infúzie sa má okamžite zastaviť a má sa podať vhodná liečba (pozri časť 4.4).
Následné podania infúzií môže byť potrebné vykonať v nemocnici alebo vo vhodnom ambulantnom zdravotníckom zariadení, dovtedy kým už nebude prítomná žiadna takáto nežiaduca reakcia.

4.3 Kontraindikácie

Závažná hypersenzitivita (napr. anafylaktická reakcia) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť
Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaxie)
U pacientov liečených Aldurazymom sa hlásili reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). Niektoré z týchto reakcií boli život ohrozujúce a zahŕňali respiračné zlyhanie/respiračnú tieseň, stridor, obštrukčnú dýchacích ciest, hypoxiu, hypotenziu, bradykardiu a urtikáriu.

Pri podávaní Aldurazymu majú byť ľahko dostupné vhodné opatrenia na medicínsku pomoc vrátane vybavenia na kardiopulmonálnu resuscitáciu.
Ak sa vyskytne anafylaxia alebo iné závažné reakcie z precitlivenosti, podávanie infúzie Aldurazymu sa má okamžite prerušiť. Ak sa u pacientov s MPS I uvažuje o použití adrenalínu je u týchto pacientov z dôvodu zvýšenej prevalencie ischemickej choroby srdca potrebná opatrnosť. U pacientov so závažnou precitlivenosťou možno zvážiť desenzibilizáciu na Aldurazyme. Ak sa rozhodne o

opätovnom podaní lieku, je potrebné postupovať mimoriadne opatrne a musí byť dostupné vhodné vybavenie na resuscitáciu.

Ak sa vyskytnú mierne alebo stredne závažné reakcie z precitlivenosti, rýchlosť infúzie sa môže spomaliť alebo sa môže infúzia dočasne zastaviť.

Ak pacient toleruje infúziu, na dosiahnutie schválenej dávky sa môže dávka zvýšiť.

Reakcie spojené s infúziou (*infusion-associated reactions,* IAR)
U pacientov liečených Aldurazymom boli hlásené IAR, definované ako akákoľvek súvisiaca nežiaduca udalosť, ktorá sa vyskytla počas infúzie alebo do konca dňa podania infúzie (pozri časť 4.8.).

Zdá sa, že pacienti s akútnym základným ochorením majú v čase podávania infúzie Aldurazymu vyššie riziko výskytu IAR. Pred podaním Aldurazymu sa má starostlivo posúdiť klinický stav pacienta.

Pri úvodnom podaní Aldurazymu alebo pri opätovnom podaní po prerušení liečby sa odporúča, aby sa pacienti približne 60 minút pred začiatkom podávania infúzie premedikovali (antihistaminikami a/alebo antipyretikami) na minimalizáciu možného výskytu IAR. Ak je to klinicky indikované, má sa zvážiť podanie premedikácie s následným podaním infúzií Aldurazymu. Keďže je málo skúseností s obnovením liečby po jej dlhšom prerušení, po prerušení liečby sa vyžaduje opatrnosť vzhľadom na teoreticky zvýšené riziko reakcie z precitlivenosti.

U pacientov s predchádzajúcim závažným základným postihnutím horných dýchacích ciest boli hlásené závažné reakcie IAR, a preto obzvlášť títo pacienti musia byť prísne sledovaní a infúzia Aldurazyme sa im má podávať len v primeranom klinickom prostredí, v ktorom sú ľahko dostupné resuscitačné prostriedky na zvládnutie medicínskych núdzových stavov.

V prípade jednej závažnej IAR je potrebné infúziu prerušiť až do vymiznutia symptómov a zvážiť symptomatickú liečbu (napr. antihistaminikami a antipyretikami//protizápalovými liekmi). Po výskyte závažných IAR je potrebné zvážiť prínosy a riziko opätovného podania Aldurazymu. Infúziu možno obnoviť znížením rýchlosti podávania na ½ - ¼ rýchlosti, pri ktorej došlo k reakcii.
V prípade opakovanej stredne závažnej IAR alebo v prípade opakovaného podania po jednej závažnej IAR je potrebné zvážiť premedikáciu (antihistaminikami a antipyretikami/protizápalovými liekmi a/alebo kortikosteroidmi) a zníženie rýchlosti infúzie na ½ - ¼ rýchlosti, pri ktorej došlo k predchádzajúcej reakcii.
V prípade miernej až stredne žávažnej IAR je potrebné zvážiť symptomatickú liečbu (napr. antihistaminikami a antipyretikami/protizápalovými liekmi) a/alebo zníženie rýchlosti infúzie na polovicu tej rýchlosti, pri ktorej došlo k reakcii.

Ak pacient toleruje infúziu, na dosiahnutie schválenej dávky sa môže dávka zvýšiť.

Imunogenita

Na základe randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného klinického skúšania fázy 3 sa očakáva, že takmer u všetkých pacientov sa vytvoria IgG protilátky proti laronidáze, väčšinou do 3 mesiacov od začiatku liečby.

Ako pri každom intravenóznom proteínovom lieku sú možné závažné reakcie z precitlivenosti alergického typu.
IAR a reakcie z precitlivenosti sa môžu vyskytnúť nezávisle od vytvorenia protilátok proti liečivu (*anti-drug antibodies,* ADA).
Pacienti, u ktorých sa vytvorili protilátky alebo vznikli symptómy IAR, sa majú pri podávaní Aldurazymu liečiť opatrne (pozri časti 4.3 a 4.8).

Pacienti liečení Aldurazymom majú byť pozorne sledovaní a majú sa hlásiť všetky prípady reakcií súvisiacich s infúziou, oneskorených reakcií a možných imunologických reakcií. Stav protilátok vrátane IgG, IgE, neutralizujúcich protilátok pre aktivitu enzýmu alebo spätné vychytávanie enzýmu, sa má pravidelne monitorovať a hlásiť.

V klinických štúdiách boli IAR zvyčajne zvládnuteľné spomalením rýchlosti infúzie a (premedikáciou) liečbou pacienta antihistaminikami a/alebo antipyretikami (paracetamol alebo ibuprofén), čo umožní pacientovi pokračovať v liečbe.

Pomocné látky
Tento liek obsahuje 30 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu a podáva sa v 0,9 % intravenóznom roztoku chloridu sodného (pozri časť 6.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Na základe jeho metabolizmu sa interakcie laronidázy sprostredkované cytochrómom P450 neočakávajú.

Aldurazyme sa nemá podávať súčasne s chlorochínom alebo prokaínom kvôli možnému riziku interferencie s intracelulárnym príjmom laronidázy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Aldurazymu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách neposkytujú dostatok údajov o účinkoch počas gravidity /a alebo/ embryonálneho/fetálneho vývoja/ a-alebo/ pôrodu/ a-alebo/ postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Preto má byť Aldurazyme používaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia
Laronidáza sa môže vylučovať do mlieka. Keďže nie sú známe žiadne údaje o novorodencoch vystavených pôsobeniu laronidázy prostredníctvom materského mlieka, odporúča sa počas liečby Aldurazymom prerušiť dojčenie.

Fertilita
Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch laronidázy na fertilitu. Predklinické údaje neukázali žiadne výrazné nežiaduce nálezy (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Väčšina súvisiacich nežiaducich účinkov pri klinickom skúšaní bola klasifikovaná ako reakcie súvisiace s infúziou (IAR), ktoré sa vyskytovali u 53 % pacientov v štúdii 3. fázy (liečených až do 4 rokov) a u 35 % pacientov v štúdií 5 (do 1 roka liečby). Niektoré IAR boli vážne. S postupom času sa počet týchto reakcií znižoval. Najčastejšie nežiaduce reakcie na liek (ADR) boli : bolesti hlavy, nevoľnosť, bolesti brucha, exantém, artralgia, bolesti chrbta, bolesti končatín, návaly horúčavy, pyrexia, reakcie miesta infúzie, zvýšený krvný tlak, znížená saturácia kyslíkom, tachykardia a triaška. Po uvedení lieku na trh bol v súvislosti s reakciami spojenými s infúziou hlásený výskyt cyanózy, hypoxie, tachypnoe, pyrexie, vracanie, triašky a erytému, pričom niektoré z týchto reakcií boli závažné.

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

ADR pri podávaní Aldurazymu hlásené počas štúdie 3. fázy a jej predĺženia u celkového počtu 45 pacientov vo veku 5 rokov a viac liečených až do 4 rokov pri použití nasledujúcich kategórií frekvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov). S ohľadom na malý počet pacientov sa nežiaduci účinok pozorovaný u jediného pacienta klasifikuje ako častý.

MedDRA Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté**	**Časté**	**Neznáme**
Poruchy imunitného systému		anafylaktická reakcia	precitlivenosť
Psychické poruchy		nepokoj	
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	parestézia, závrat	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	bradykardia
Poruchy ciev	návaly horúčavy	hypotenzia, bledosť, periférny chlad	hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		respiračný distres, dyspnoe, kašeľ	cyanóza, hypoxia, tachypnoe, bronchospazmus, zástava dýchania, opuch hrtana, respiračné zlyhanie, opuch hltana, stridor, obštrukčná choroba dýchacích ciest
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť, bolesti brucha	vracanie, hnačka	opuch pier, opuch jazyka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	exantém	angioedém, opuchnutie tváre, žihľavka, svrbenie, studený pot, alopécia, hyperhidróza	erytém, opuch tváre
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artropatia, artralgia, bolesti chrbta, bolesti končatín	muskuloskeletárne bolesti	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia, reakcia v mieste infúzie*	triaška, pocit horúčavy, pocit chladu, únava, ochorenie podobné chrípke, bolesť v mieste podania injekcie	extravazácia, opuch končatín
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená telesná teplota, znížená saturácia kyslíkom	špecifické protilátky proti liečivu, neutralizujúce protilátky, zvýšený krvný tlak

* Počas klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh reakcie v mieste podania infúzie/injekcie zahŕňali najmä: opuch, erytém, edém, diskomfort, žihľavku, bledosť, škvrnu a teplo.

U jedného pacienta s predchádzajúcim poškodením dýchacích ciest sa tri hodiny po začiatku podávania infúzie (v 62. týždni liečby) objavila silná reakcia, ktorá pozostávala z urtikárie a obštrukcie dýchacích ciest vyžadujúcej tracheostómiu. Tento pacient bol pozitívne testovaný na IgE.

Navyše, u niekoľkých pacientov s predchádzajúcou diagnózou závažného s MPS I spojeného postihnutia horných dýchacích ciest a pľúc, sa pozorovali závažné reakcie vrátane bronchospazmu, uzavretia dýchacích ciest a opuchu tváre (pozri časť 4.4).

Deti a dospievajúci
V dolu uvedenom zoznamu je prehľad nežiaducich účinkov s Aldurazymom hlásených počas štúdie fázy 2. celkom u 20 pacientov vo veku menej ako 5 rokov a hlavne u závažného fenotypu s dobou liečby do 12 mesiacov. Nežiaduce účinky boli z hľadiska závažnosti slabé až mierne.

MedDRA Trieda systémových orgánov	**MedDRA Preferovaný termín**	**Frekvencia**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	tachykardia	veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia	veľmi časté
	triaška	veľmi časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšený krvný tlak	veľmi časté
	znížená saturácia kyslíkom	veľmi časté

V štúdii fázy 4 dostalo 33 pacientov s MPS I jeden zo štyroch dávkových režimov: 100 U/kg intravenózne každý týždeň (odporúčaná dávka), 200 U/kg intravenózne každý týždeň, 200 U/kg intravenózne každé 2 týždne alebo 300 U/kg intravenózne každé 2 týždne. Skupina používajúca odporúčanú dávku mala najmenej pacientov, u ktorých došlo k nežiaducim účinkom a k reakciám súvisiacich s infúziou. Reakcie súvisiace s infúziou boli svojim druhom podobné tým, ako sa vyskytli v iných klinických štúdiách.

Opis vybratých nežiaducich reakcií
Imunogenita
Takmer u všetkých pacientov sa vytvorili protilátky triedy IgG proti laronidáze. U väčšiny pacientov došlo ku sérokonverzii do 3 mesiacov od začiatku liečby; hoci k sérokonverzii o pacientov mladších ako 5 rokov so závažnejším fenotypom dochádzalo väčšinou do 1 mesiaca (v priemere 26 dní oproti 45 dňom u pacientov vo veku 5 rokov a viac). Do konca štúdie 3. fázy (alebo do okamihu predčasného ukončenia štúdie) 13/45 pacientov nemalo žiadne protilátky detegovateľné rádioimunoprecipitáciou (RIP), vrátane 3 pacientov u ktorých sérokonverzia nenastala vôbec. U pacientov, u ktorých sa nezistili žiadne protilátky, alebo s nízkymi úrovňami protilátok, sa preukázalo zásadné zníženie úrovní GAG v moči, zatiaľ čo u pacientov s vysokými titrami protilátok bolo zníženie GAG v moči premenlivé. Klinická významnosť týchto zistení nie je známa, pretože neboli zistené konzistentné závislosti medzi úrovňami protilátok triedy IgG a konečnými ukazovateľmi klinickej účinnosti.

Okrem toho bolo 60 pacientov v štúdiách 2. a 3. fázy testovaných na neutralizačné účinky. U štyroch pacientov (troch v štúdii 3. fázy a jedného v štúdii 2. fázy) sa zistili marginálne až nízke úrovne inhibície enzymatickej aktivity laronidázy in vitro, ktoré nemali pozorovateľný vplyv na klinickú účinnosť a/alebo na zníženie GAG v moči.

Zdá sa, že prítomnosť protilátok nesúvisela s výskytom nežiaducich účinkov infúzie, hoci nástup nežiaduceho účinku infúzie sa spravidla zhodoval s vytvorením protilátok triedy IgG. Výskyt protilátok triedy IgE nebol úplne preskúmaný.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nevhodné podávanie laronidázy (predávkovanie a/alebo vyššia, ako odporúčaná rýchlosť infúzie) môže súvisieť s nežiaducimi reakciami. Príliš rýchle podanie laronidázy môže spôsobiť nevoľnosť, bolesť brucha, bolesť hlavy, závraty a dyspnoe.

V takýchto situáciách a podľa klinického stavu pacienta sa má infúzia okamžite zastaviť alebo sa má rýchlosť infúzie spomaliť. Ak je to z medicínskeho hľadiska vhodné, možno indikovať ďalší zákrok.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: enzýmy, ATC kód: A16AB05.

Ochorenie MPS I
Poruchy ukladania mukopolysacharidov sú spôsobené nedostatkom špecifických lysozomálnych enzýmov potrebných pre katabolizmus glykozamínoglykánov (GAGs). MPS I je heterogénna a multisystémová porucha charakterizovaná nedostatkom α-L-iduronidázy, lysozomálnej hydrolázy, ktorá katalyzuje hydrolýzu terminálnych α-L-iduronových reziduí dermatániumsulfátu a heparániumsulfátu. Redukovaná alebo chýbajúca aktivita α-L-iduronidázy má za následok akumuláciu CAGs, dermatániumsulfátu a heparániumsulfátu v mnohých druhoch buniek a tkanív.

Mechanizmus účinku
Princípom enzýmovej substitučnej terapie je obnova hladiny enzymatickej aktivity, ktorá by bola dostatočná na to, aby hydrolyzovala nahromadené látky a zabránila ich ďalšej akumulácii. Po intravenóznej infúzii sa laronidáza rýchlo eliminuje z obehu a je prijímaná bunkami do lysozýmov, pravdepodobne cez receptory manóza-6 fosfátu.

Purifikovaná laronidáza je glykoproteín s molekulovou hmotnosťou približne 83 kD. Laronidáza je tvorená 628 aminokyselinami po rozštiepení N-konca. Molekula obsahuje 6 N-viazaných miest modifikácie oligosacharidov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť
Účinnosť a bezpečnosť Aldurazymu bola hodnotená v troch klinických štúdiách. Jedna klinická štúdia sa zameriavala hlavne na účinok Aldurazymu na systémové manifestácie MPS I ako je slabá vytrvalosť, reštriktívna choroba pľúc, obštrukcia horných dýchacích ciest, zníženie pohybového rozsahu kĺbov, hepatomegália a poruchy zraku. Jedna štúdia sa zameriavala hlavne na bezpečnosť a farmakokinetiku Aldurazymu u pacientov mladších ako 5 rokov, zahrnuté však bolo aj určité hodnotenie účinnosti. Tretia štúdia bola uskutočnená za účelom zhodnotenia farmakodynamiky a bezpečnosti rôznych dávkovacích režimov Aldurazymu.
Zatiaľ nie sú k dispozícii klinické údaje preukazujúce priaznivý vplyv na neurologické prejavy ochorenia.

Bezpečnosť a účinnosť Aldurazymu bola zisťovaná v randomizovanej, dvojitej slepej placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy u 45 pacientov vo veku od 6 do 43 rokov. Hoci sa jej zúčastnili pacienti reprezentujúci celé spektrum choroby, väčšina z nich bola stredného fenotypu a len jeden pacient vykazoval závažný fenotyp. Pacienti zúčastňujúci sa štúdie mali nútenú vitálnu kapacitu (FVC) menej než 80 % predpokladanej hodnoty pre ich výšku a boli schopní stáť 6 minút a prejsť 5 metrov. Pacientom sa podávalo buď 100 U/kg Aldurazymu alebo placebo, každý týždeň po celkovú dobu 26 týždňov. Hranicami primárnej účinnosti boli zmeny v percente očakávanej normálnej FVC a absolútna vzdialenosť, ktorú pacienti prešli v 6-minútovom teste chôdze (6MWT). Všetci pacienti sa následne zapojili do otvorenej extenznej štúdie, v ktorej všetci dostávali 100 U/kg Aldurazymu za týždeň v priebehu ďalšieho 3,5 roka (182 týždňov).

Po 26 týždňoch terapie bola u pacientov liečených Aldurazymom pozorovaná zlepšená funkcia pľúc a schopnosti chôdze v porovnaní so skupinou dostávajúcou placebo, ako sa uvádza dolu.

	Fáza 3, 26 týždňov liečby porovnanie s placebom			
			Hodnota p	Konfidenčný interval (95%)
Predpovedaná percentuálna FVC	priemer	5,6	-	
(percentuálny bod)	medián	3,0	0,009	0,9 - 8,6
6MWT	priemer	38,1	-	
(test chôdze na 6 metrov, metre)	medián	38,5	0,066	-2,0 - 79,0

Otvorená rozšírená štúdia preukázala zlepšenie a/alebo zachovanie týchto účinkov až po dobu 208 týždňov v skupine Aldurazyme/Aldurazyme a 182 týždňov v skupine placebo/Aldurazyme, ako sa uvádza dolu v tabuľke.

	Aldurazyme/Aldurazyme	**placebo/Aldurazyme**
	Pri 208 týždňoch	Pri 182 týždňoch
Priemerná zmena oproti stavu pred liečbou		
% predpovedané FVC (%)[1]	- 1,2	- 3,3
6 MWT (metrov)	+ 39,2	+ 19,4
Index Apnoe/Hypopnoe (AHI)	- 4,0	- 4,8
Rozsah pohybu flexie ramena (stupňov)	+ 13,1	+ 18,3
Index invalidity CHAQ/HAQ[2]	- 0,43	- 0,26

[1] Zníženie v percentuálnom predpovedanom FVC nie je klinicky významný v tomto časovom rámci, a absolútny objem pľúc naďalej rástol úmerne zmenám výšky rastúcich pediatrických pacientov.
[2] Obe skupiny prekročili minimálny klinicky významný rozdiel (-0,24)

Z 26 pacientov s abnormálnym objemom pečene pri východiskovom vyšetrení pred liečbou dosiahlo 22 (85 %) do konca štúdie normálnu veľkosť pečene. V priebehu prvých 4 týždňov dochádzalo k rýchlemu zníženiu vylučovania GAG v moči (µg/mg kreatinínu) a počas zvyšnej časti štúdie sa tento stav zachovával. Úrovne GAG v moči sa znížili o 77 % a 66 % v skupine placebo/Aldurazyme resp. Aldurazyme/Aldurazyme; na konci štúdie dosiahla jedna tretina pacientov (15 zo 45) normálne úrovne GAG v moči.

Problém heterogenity prejavov ochorenia medzi pacientmi sme zohľadnili použitím zloženého konečného ukazovateľa, ktorý bol súhrnom klinicky významných zmien premenných účinnosti (% predpovedaný normálny FVC, vzdialenosť 6MWT, rozsah pohybu flexie ramena, AHI a ostrosť zraku) v globálnej odpovedi sa zlepšenie dosiahlo u 26 pacientov (58 %), bez zmeny u 10 pacientov (22 %), a zhoršenie u 9 pacientov (20 %).

V jednoročnej otvorenej štúdii 2. fázy bola hodnotená hlavne bezpečnosť a farmakokinetika Aldurazymu u 20 pacientov mladších ako 5 rokov v čase zahrnutia do štúdie (16 pacientov so závažným fenotypom a 4 pacienti so stredne závažným fenotypom). Pacientom bolo predpísané podávanie infúzie Aldurazymu počas 52 týždňov v týždenných intervaloch v dávke 100 U/kg. U štyroch pacientov bolo dávkovanie zvýšené na 200 U/kg na posledných 26 týždňov s ohľadom na zvýšené úrovne GAG v moči počas 22. týždňa.
Osemnásť pacientov štúdiu dokončilo. Pri oboch dávkach bol Aldurazyme dobre znášaný. Priemerná úroveň GAG v moči sa znížila o 50 % v 13. týždni a znížila sa o 61 % na konci štúdie. Na konci štúdie sa u všetkých pacientov preukázalo zníženie veľkosti pečene a 50 % (9/18) malo normálnu veľkosť pečene. Podiel pacientov s miernou hypertrofiou ľavej komory sa znížil z 53 % (10/19) na 17 % (3/18) a priemerná hmotnosť ľavej komory sa normalizovala vzhľadom na plochu povrchu tela zníženú o 0,9

skóre Z (n=17). U viacerých pacientov bol zaznamenaný rast vo výške (n=7) a hmotnosti (n=3) pre rastové Z-skóre. Najmladší pacienti so závažným fenotypom (< 2,5 roka) a všetci 4 pacienti so stredným fenotypom vykázali normálnu rýchlosť mentálneho vývoja, zatiaľ čo u starších pacientov so závažným fenotypom dosiahli sa pozorovalo obmedzené alebo žiadne zvýšenie kognície.

Bola uskutočnená štúdia fázy 4 na vyhodnotenie farmakodynamických účinkov rôznych dávkovacích režimov Aldurazymu na glykozamínoglykány v moči, objem pečene a 6-minútový test chôdze. V tejto 26-týždňovej otvorenej štúdii 33 pacientov MPS I dostávalo jeden zo štyroch dávkovacích režimov Aldurazymu: 100 U/kg intravenózne týždenne (odporúčaná dávka), 200 U/kg intravenózne týždenne, 200 U/kg intravenózne každé 2 týždne alebo 300 U/kg intravenózne každé 2 týždne. Žiadny prínos vyšších dávok oproti odporúčanej dávke nebol preukázaný. Režim s 200 U/kg intravenózne každé 2 týždne môže byť prijateľnou alternatívou pre pacientov pociťujúcich ťažkosti pri týždenných infúziách; neexistujú však žiadne dôkazy, že dlhodobá klinická účinnosť týchto dvoch dávkovacích režimov je ekvivalentná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti boli merané po intravenóznom podaní laronidázy s trvaním infúzie 240 minút a pri dávke 100 U/kg telesnej hmotnosti v 1., 12. a 26. týždni.

Ukazovateľ	**1. Infúzia** Priemer ± SD	**12. Infúzia** Priemer ± SD	**26. Infúzia** Priemer ± SD
Cmax (U/ml)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
AUC_∞ (h•U/ml)	0,930 ± 0,214	0,913 ± 0,445	1,191 ± 0,451
CL (ml/min/kg)	1,96 ± 0,495	2,31 ± 1,13	1,68 ± 0,763
Vz (l/kg)	0,604 ± 0,172	0,307 ± 0,143	0,239 ± 0,128
Vss (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} vykazovala zvýšenie s časom. Distribučný objem sa znižoval s pokračujúcou liečbou, pravdepodobne vo vzťahu k tvorbe protilátok a/alebo zmenšovaniu objemu pečene. Farmakokinetický profil u pacientov mladších ako 5 rokov bol podobný ako u starších alebo menej závažne postihnutých pacientov.

Laronidáza je proteín a predpokladá sa, že sa metabolicky odbúrava hydrolýzou peptidov.
V dôsledku toho sa nepredpokladá, že by poškodená funkcia pečene ovplyvnila klinicky signifikantným spôsobom farmakokinetiku laronidázy. Renálna eliminácia laronidázy sa považuje za minoritnú cestu clearance (pozri časť 4.2.).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Genotoxický ani karcinogénny potenciál sa nepredpokladá.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát
Hydrogenfosforečnan dvojsodný, heptahydrát
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky:
3 roky.

Zriedené roztoky:
Z hľadiska mikrobiologickej bezpečnosti treba liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, skladovanie pripraveného lieku by nemalo trvať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8˚C za predpokladu, že roztok bol pripravený v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C - 8°C).

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml infúzny roztok v injekčnej liekovke (sklo typ I) so zátkou (silikónová chlórobutylová guma) a uzáverom (hliník) so snímateľnou čiapočkou (polypropylén).

Veľkosť balenia: 1, 10 a 25 injekčných liekoviek.
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie. Koncentrát na infúzny roztok sa musí riediť 9 mg/ml (0,9 %-ným) infúznym roztokom chloridu sodného aseptickou technikou. Odporúča sa, aby bol zriedený roztok Aldurazymu pacientom podávaný infúznou súpravou vybavenou 0,2 µm zabudovaným filtrom.

Aldurazyme 100 U/ml koncentrát na infúzny roztok rekonštituovaný v 0,9 % roztoku chloridu sodného má osmolalitu 415 – 505 mOsm/kg a pH 5,2 – 5,9.

Príprava infúzie Aldurazymu (Použite aseptickú techniku)

- Na základe hmotnosti jednotlivých pacientov určite počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú zriediť. Asi 20 minút pred aplikáciou vyberte potrebný počet liekoviek z chladničky, aby sa mohli zohriať na izbovú teplotu (nižšiu ako 30°C).
- Pred zriedením vizuálne skontrolujte každú injekčnú liekovku, či neobsahuje čiastočky alebo nemá nežiaduce zafarbenie. Číry až mierne opalescentný a bezfarebný až bledožltý roztok by nemal obsahovať viditeľné čiastočky. Nepoužívajte injekčné liekovky, ktoré obsahujú čiastočky alebo roztok inej farby.
- Na základe hmotnosti jednotlivého pacienta stanovte celkový objem infúzie, ktorý je 100 ml (ak je telesná hmotnosť nižšia alebo rovná 20 kg) alebo 250 ml (ak je telesná hmotnosť vyššia ako 20 kg) infúzneho roztoku obsahujúceho 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného.
- Z infúzneho vaku/fľaše nasajte a znehodnoťte taký objem infúzneho roztoku chloridu sodného, ktorý sa rovná celkovému objemu Aldurazymu, ktorý bude do objemu pridaný.
- Nasajte potrebný objem z injekčných liekoviek obsahujúcich Aldurazyme a spojte obe množstvá.
- Spojené množstvá Aldurazymu pridajte do infúzneho roztoku obsahujúceho 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného.
- Infúzny roztok jemne premiešajte.

- Pred použitím zrakom skontrolujte, či sa v roztoku nenachádzajú čiastočky. Použite len číre a bezfarebné roztoky bez viditeľných čiastočiek.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/253/001-003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. júna 2003
Dátum posledného predĺženia: 10. júna 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

BioMarin Pharmaceutical Inc, Galli Drive Facility, 46 Galli Drive, Novato, CA 94949, Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Kľúčové informácie nadstavbových opatrení na minimalizáciu rizika
Držiteľ rozhodnutia o registrácii (*Marketing Authorization Holder,* MAH) má zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa laronidáza dodáva na trh a/alebo je schválená na podávanie infúzie v domácom prostredí, mali všetci zdravotnícki pracovníci (*healthcare professional*, HCP), u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať a podávať laronidázu, prístup/poskytnutý nasledovný edukačný materiál, a to podľa miestnych požiadaviek/národného zdravotného systému:

- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov na podávanie infúzie v domácom prostredí

Ošetrujúci/predpisujúci lekár, ktorý dostal materiál od držiteľa rozhodnutia o registrácii bude ďalej pacientom/opatrovateľom poskytovať nasledovný edukačný materiál:

- Príručka pre pacienta/opatrovateľa na podávanie infúzie v domácom prostredí vrátane Denníka na zaznamenávanie podávania infúzie.

Edukačný materiál pre zdravotníckych pracovníkov: Príručka pre zdravotníckych pracovníkov na podávanie infúzie v domácom prostredí:
Príručka pre zdravotníckych pracovníkov obsahuje nasledovné kľúčové bezpečnostné informácie na podporu zdravotníckych pracovníkov pri liečbe pacientov, ktorí dostávajú laronidázu v domácom prostredí.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov predpisujúcich laronidázu:

- Kritériá na stanovenie spôsobilosti na podávanie infúzie v domácom prostredí.
- Požiadavky a zabezpečenie podávania infúzie v domácom prostredí vrátane vybavenia, premedikácie a urgentnej liečby.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí podávajú laronidázu:

- Lekárske vyšetrenie pacienta pred podaním infúzie v domácom prostredí.
- Požiadavky a zabezpečenie podávania infúzie v domácom prostredí vrátane vybavenia, premedikácie a urgentnej liečby.
- Podrobnosti o príprave a podávaní laronidázy vrátane všetkých krokov prípravy, rekonštitúcie, riedenia a podávania.
- Informácie o prejavoch a symptómoch spojených s reakciami súvisiacimi s infúziou a odporúčané opatrenia na liečbu nežiaducich reakcií (*adverse drug reaction,* ADR), ak sa symptómy vyskytnú.

Edukačný materiál pre pacienta: Príručka pre pacienta/opatrovateľa na podávanie infúzie v domácom prostredí vrátane Denníka na zaznamenávanie podávania infúzie

Príručka pre pacienta/opatrovateľa obsahuje nasledovné kľúčové bezpečnostné informácie:

- Informácie o riziku reakcií z precitlivenosti vrátane prejavov a symptómov precitlivenosti a odporúčané opatrenia, ak sa symptómy vyskytnú.
- Denník na zaznamenávanie podávania infúzie, ktorý možno použiť na zaznamenávanie podávania infúzií a zdokumentovanie akýchkoľvek reakcií súvisiacich s infúziou lieku vrátane reakcií precitlivenosti alergického typu pred podaním, počas podávania alebo po podaní infúzie.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KRABIČKA (1 INJEKČNÁ LIEKOVKA, 10 INJEKČNÝCH LIEKOVIEK, 25 INJEKČNÝCH LIEKOVIEK)

1. NÁZOV LIEKU

Aldurazyme, 100 U/ml koncentrát na infúzny roztok
laronidáza

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml obsahuje 100 U laronidázy
Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 500 U laronidázy.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:
chlorid sodný,
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného,
polysorbát 80,
voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s infúznym koncentrátom.
10 injekčných liekoviek s infúznym koncentrátom.
25 injekčných liekoviek s infúznym koncentrátom.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Na vnútrožilové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Len na jednorazové použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke (2˚C – 8˚C).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/253/001 1 injekčná liekovka
EU/1/03/253/002 10 injekčných liekoviek
EU/1/03/253/003 25 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Aldurazyme, 100 U/ml koncentrát na infúzny roztok
laronidáza
Na vnútrožilové použitie.

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5 ml

6. INÉ

Uchovávajte v chladničke (2°C - 8°C).

Sanofi B.V. - NL

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Aldurazyme, 100 U/ml koncentrát na infúzny roztok
Laronidáza

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:
1. Čo je Aldurazyme a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Aldurazyme
3. Ako používať Aldurazyme
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aldurazyme
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Aldurazyme a na čo sa používa

Aldurazyme sa používa na liečbu pacientov s ochorením MPS I (mukopolysacharidóza I). Podáva sa na liečenie neneurologických prejavov tohto ochorenia.

Ľuďom trpiacim ochorením MPS I buď úplne chýba, alebo majú nízku úroveň enzýmu nazývaného α-L-iduronidáza, ktorý rozkladá určité látky (glykozamínoglykány) v organizme. V dôsledku toho sa tieto látky nerozkladajú a organizmus ich nespracuje tak, ako by sa mali. Hromadia sa v mnohých tkanivách organizmu, ktorý spôsobuje príznaky MPS I.

Aldurazyme je syntetický enzým nazývaný laronidáza. Dokáže nahradiť prírodný enzým, ktorého je pri MPS I nedostatok.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Aldurazyme

Nepoužívajte Aldurazyme
Ak ste alergický (precitlivený) na laronidázu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia
Predtým ako začnete používať Aldurazyme, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika
Okamžite kontaktujte svojho lekára, ak liečba Aldurazymom spôsobí:
- Alergické reakcie vrátane anafylaxie (závažná alergická reakcia) – pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“. Niektoré z týchto reakcií môžu byť život ohrozujúce. Príznaky môžu zahŕňať zlyhanie dýchania/respiračnú tieseň (neschopnosť pľúc správne pracovať), stridor (ostrý zvuk pri dýchaní) a iné ochorenia dôsledkom obštrukcie (nepriechodnosti) dýchacích ciest, zrýchlenia dýchania, nadmernej kontrakcie svalov dýchacích ciest vedúcej k ťažkostiam s dýchaním (bronchospazmus), nedostatku kyslíka v tkanivách tela (hypoxia), nízkeho krvného tlaku, pomalého tepu srdca alebo svrbivej vyrážky (žihľavka).

- Reakcie spojené s infúziou, t.j. akýkoľvek vedľajší účinok, ktorý sa objaví počas podávania infúzie alebo do konca dňa podania infúzie (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky", príznaky sú nižšie).

Ak sa objavia takéto reakcie, infúzia Aldurazymu sa musí okamžite ukončiť a váš lekár nasadí vhodnú liečbu.
Tieto reakcie môžu byť mimoriadne závažné, ak už trpíte obštrukciou horných dýchacích ciest súvisiacou s MPS I.
Na pomoc pri predchádzaní alergických reakcií vám môžu podať ďalšie lieky, ako sú antihistaminiká, liek na zníženie horúčky (napr. paracetamol) a/alebo kortikosteroidy.

Lekár tiež rozhodne, či môžete pokračovať v podávaní Aldurazymu.

Iné lieky a Aldurazyme
Ak užívate lieky obsahujúce chlorochin alebo prokaín, povedzte to svojmu lekárovi kvôli možnému riziku oslabenia účinku Aldurazymu.

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť
Nie je dostatok skúseností s podávaním Aldurazymu tehotným ženám. Počas gravidity vám majú Aldurazyme podať iba v nevyhnutných prípadoch.
Nie je známe, či sa Aldurazyme vylučuje do materského mlieka. Odporúča sa prerušiť dojčenie počas liečby Aldurazymom.
Nie sú k dispozícii žiadne informácie o účinkoch Aldurazymu na plodnosť.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje sa neskúmal.

Aldurazyme obsahuje sodík
Tento liek obsahuje 30 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v jednej injekčnej liekovke. To sa rovná 1,5 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať Aldurazyme

Návod na použitie – riedenie a podávanie
Koncentrát na infúzny roztok sa musí pred podaním zriediť a je určený na intravenózne použitie (pozri informáciu pre zdravotníckych pracovníkov).
Aldurazyme sa má podávať v primeranom klinickom prostredí, v ktorom sú ľahko dostupné resuscitačné prostriedky na zvládnutie medicínskych núdzových stavov.

Infúzia v domácom prostredí
Ak je to bezpečné a vhodné, lekár môže zvážiť, že môžete dostávať infúziu Aldurazymu doma. Ak sa u vás počas podávania infúzie Aldurazymu vyskytne vedľajší účinok, člen personálu zabezpečujúci podávanie infúzie v domácom prostredí môže podávanie infúzie ukončiť a začať vhodnú liečbu.

Dávkovanie
Odporúčané dávkovanie Aldurazymu je 100 U/kg telesnej hmotnosti, podávaných raz týždenne vo forme intravenóznej infúzie. Ak to pacient znáša, počiatočnú rýchlosť infúzie 2 U/kg/h možno postupne zvyšovať každých 15 minút na maximum 43 U/kg/h. Celý objem má byť podaný v priebehu 3-4 hodín.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Ak zabudnete použiť infúziu Aldurazymu
Ak ste vynechali infúziu Aldurazymu, kontaktujte svojho lekára.

Ak použijete viac Aldurazymu, ako máte
Ak je podaná dávka Aldurazymu príliš vysoká alebo sa infúzia podá príliš rýchlo, môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky. Príliš rýchle podanie infúzie Aldurazymu môže vyvolať nevoľnosť, bolesť brucha, bolesť hlavy, závrat a ťažkosti s dýchaním (dyspnoe). V takýchto situáciách sa má podávanie infúzie okamžite zastaviť alebo sa má rýchlosť infúzie spomaliť. Lekár rozhodne, či je potrebný ďalší zákrok. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky boli pozorované hlavne pri podávaní lieku pacientom alebo zanedlho potom (reakcie súvisiace s infúziou). Ak pocítite takéto reakcie, musíte sa **okamžite obrátiť na svojho lekára**. Počet týchto reakcií sa postupne znižoval, čím dlhšie pacienti používali Aldurazyme. Väčšina týchto reakcií bola z hľadiska intenzity slabá až mierna. No u pacientov až do 3 rokov po infúziách Aldurazymu bola pozorovaná závažná systémová reakcia (anafylaktická reakcia). Niektoré z príznakov takej závažnej alergickej reakcie ohrozovali život pacienta a zahŕňali mimoriadne ťažkosti pri dýchaní, opuch krku, nízky krvný tlak a nízku koncentráciu kyslíka v tele. U malého počtu pacientov s predošlým výskytom závažného postihnutia horných dýchacích ciest a pľúc (v súvislosti s MPS I) v anamnéze však boli zaznamenané závažné reakcie vrátane bronchospazmu (zúženie dýchacích ciest), zástavy dýchania a opuchnutia tváre. Frekvencia výskytu bronchospazmu a zástavy dýchania je neznáma. Frekvencia výskytu závažnej alergickej reakcie (anafylaktickej reakcie) a opuchnutia tváre sa považuje za častú a tieto môžu postihovať až 1 z 10 ľudí.

Veľmi časté príznaky (môžu postihovať viac než 1 z 10 ľudí), ktoré neboli závažné:
- bolesti hlavy,
- nevoľnosť,
- bolesti brucha,
- vyrážka,
- ochorenie kĺbov,
- bolesti kĺbov,
- bolesti chrbta,
- bolesti ramien alebo nôh,
- návaly horúčavy,
- horúčka, triaška,
- zvýšená tepová frekvencia,
- zvýšený krvný tlak
- reakcia v mieste podania infúzie, ako je opuch, sčervenenie, hromadenie tekutiny, nepríjemný pocit, svrbivá vyrážka, bledá farba kože, zmena farby kože alebo pocit tepla.

<u>K ďalším vedľajším účinkom patria nasledujúce:</u>

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)
- zvýšená telesná teplota
- brnenie
- závrat
- kašeľ
- dýchacie ťažkosti

- vracanie
- hnačka
- rýchly opuch pod kožou v oblastiach, ako je tvár, hrdlo, ruky a nohy, ktorý môže byť život ohrozujúci, ak opuch hrdla uzavrie dýchacie cesty
- žihľavka
- svrbenie
- strata vlasov
- studený pot, ťažké potenie
- bolesti svalstva
- bledosť
- chladné ruky alebo nohy
- pocit horúčavy, pocit chladu
- únava
- ochorenie podobné chrípke
- bolesť v mieste podania injekcie
- nepokoj

Neznáme (frekvencia sa nedá určiť z dostupných údajov)
- alergické reakcie (precitlivenosť)
- neobvykle pomalšia tepová frekvencia
- zvýšený alebo neobvyklý vysoký krvný tlak
- opuch hlasiviek
- namodralá farba pokožky (spôsobená nízkou hladinou kyslíka v krvi)
- zrýchlené dýchanie
- sčervenenie kože
- presakovanie lieku do okolitého tkaniva v mieste podávania, kde môže spôsobovať poškodenie
- neschopnosť pľúc správne pracovať (respiračné zlyhanie)
- opuch hrdla
- ostrý zvuk pri dýchaní
- nepriechodnosť dýchacích ciest spôsobujúca ťažkosti s dýchaním
- opuch pier
- opuch jazyka
- opuch, najmä členkov a chodidiel v dôsledku zadržiavania tekutín
- špecifická protilátka proti liečivu, bielkovina v krvi, ktorá vznikla ako odpoveď na liek
- protilátka, ktorá neutralizuje účinok lieku.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Aldurazyme

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení obalu po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky:
Uchovávajte v chladničke (2˚C – 8˚C).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Aldurazyme obsahuje

- Liečivo je laronidáza. Jeden ml roztoku v injekčnej liekovke obsahuje 100 U laronidázy. Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 500 U larodinázy.

- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80, voda na injekciu

Ako vyzerá Aldurazyme a obsah balenia
Aldurazyme sa dodáva ako koncentrát na infúzny roztok. Je to roztok, ktorý je číry až mierne opalescentný, bezfarebný až bledožltý.

Veľkosť balenia: 1, 10 a 25 injekčných liekoviek v kartóne. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holandsko.

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/. Sú tam aj odkazy na ďalšie internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto informácia pre používateľa je k dispozícii vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie. Koncentrát na infúzny roztok sa musí riediť 9 mg/ml (0,9 %-ným) infúznym roztokom chloridu sodného s použitím aseptickej techniky. Odporúča sa, aby bol zriedený roztok Aldurazymu podávaný pacientom infúznou súpravou vybavenou 0,2 µm zabudovaným filtrom.

Z hľadiska mikrobiologickej bezpečnosti by sa liek mal použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, skladovanie používaného lieku nesmie presiahnuť 24 hodín pri 2˚C - 8˚C za predpokladu, že roztok bol pripravený v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Aldurazyme sa nemá podávať v jednej infúzii spolu s inými liekmi.

Príprava infúzie Aldurazymu (Použite aseptickú techniku)

- Na základe hmotnosti jednotlivých pacientov určite počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú zriediť. Asi 20 minút pred aplikáciou vyberte potrebný počet liekoviek z chladničky, aby sa mohli zohriať na izbovú teplotu (menej ako 30°C).
- Pred zriedením vizuálne skontrolujte každú injekčnú liekovku, či neobsahuje čiastočky alebo nemá nežiaduce zafarbenie. Číry až mierne opalescentný a bezfarebný až bledožltý roztok by nemal obsahovať viditeľné čiastočky. Nepoužívajte injekčné liekovky, ktoré obsahujú čiastočky alebo roztok inej farby.
- Na základe hmotnosti pacienta stanovte celkový objem infúzie, ktorý je 100 ml (ak je telesná hmotnosť nižšia alebo rovná 20 kg) alebo 250 ml (ak je telesná hmotnosť vyššia ako 20 kg) infúzneho roztoku obsahujúceho 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného.
- Z infúzneho vaku/fľaše nasajte a znehodnoťte taký objem infúzneho roztoku chloridu sodného, ktorý sa rovná celkovému objemu Aldurazymu, ktorý bude do objemu pridaný.
- Nasajte potrebný objem z injekčných liekoviek obsahujúcich Aldurazyme a spojte obe množstvá.
- Spojené množstvá Aldurazymu pridajte do infúzneho roztoku obsahujúceho 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného.
- Infúzny roztok jemne premiešajte.
- Pred použitím zrakom skontrolujte, či sa v roztoku nenachádzajú čiastočky. Použite len číre a bezfarebné roztoky bez viditeľných čiastočiek.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.