

PRILOGA
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Aldurazyme 100 e/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 100 e (približno 0,58 mg) laronidaze.

Vsaka 5 ml viala vsebuje 500 e laronidaze.

Enota aktivnosti (e) je opredeljena kot hidroliza enega mikromola substrata (4-MUI) na minuto.

Laronidaza je rekombinantna oblika človeške α -L-iduronidaze in se proizvaja s tehnologijo rekombinacije DNA z uporabo ovarijske celične kulture kitajskih hrčkov.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 5 ml viala vsebuje 1,29 mmol natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumene barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aldurazyme je namenjeno dolgoročni terapiji z nadomestnimi encimi pri bolnikih s potrjeno diagnozo mukopolisaharidoze tipa I (MPS I; pomanjkanje α -L-iduronidaze), in sicer za zdravljenje nenevroloških znakov bolezni (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Aldurazyme mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje pri zdravljenju bolnikov z mukopolisaharidozo tipa I ali drugimi dednimi boleznimi presnove. Zdravilo Aldurazyme morate uporabljati v ustreznem kliničnem okolju, kjer imate na razpolago opremo za oživljanje v primerih, ko je potrebna nujna zdravstvena oskrba.

Odmerjanje

Priporočeni režim odmerjanja je pri zdravilu Aldurazyme enkrat tedensko z odmerkom 100 e/kg telesne mase.

Pediatrična populacija

Prilagajanje odmerka za pediatrično populacijo ni potrebno.

Starejši

Varnost in učinkovitost zdravila Aldurazyme pri bolnikih, starejših od 65 let, nista bili dokazani, zato pri teh bolnikih ne moremo priporočati režima odmerjanja.

Okvarjeno delovanje ledvic in jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Aldurazyme pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro ni ocenjena, zato pri teh bolnikih ne moremo priporočati režima odmerjanja.

Način uporabe

Zdravilo Aldurazyme se daje v obliki intravenske infuzije.

Začetno hitrost infuzije 2 e/kg/h lahko postopoma povečujete vsakih petnajst minut, če bolnik to dobro prenaša, do največje hitrosti 43 e/kg/h. Bolnik mora prejeti celoten odmerek zdravila v približno 3 do 4 urah. Informacije glede predhodnega zdravljenja so v poglavju 4.4.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

Infundiranje na domu

Infundiranje zdravila Aldurazyme na domu pride v poštev pri bolnikih, ki infuzije dobro prenašajo in nekaj mesecev v anamnezi nimajo zmernih ali hudih IAR. Odločitev, da bolnik preide na infundiranje na domu, je treba sprejeti po oceni in na priporočilo lečečega zdravnika.

Zagotoviti je treba infrastrukturo, vire in postopke (vključno z usposabljanjem) za infundiranje na domu, ki morajo biti na voljo zdravstvenemu delavcu. Infundiranje na domu mora nadzirati zdravstveni delavec, ki mora biti vedno na voljo med in tudi še določen čas po infundiranju na domu. Pred začetkom infundiranja na domu mora lečeči zdravnik in/ali medicinska sestra bolniku in/ali skrbniku posredovati ustrezne informacije.

Med infundiranjem na domu morata odmerek in hitrost infundiranja ostati nespremenjena in se ju ne sme spreminjati brez nadzora zdravstvenega delavca.

Če se bolniku med infundiranjem zdravila na domu pojavijo neželeni učinki, je treba infundiranje nemudoma ustaviti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Nadaljnja infundiranja bo morda treba opraviti v bolnišnici ali v ustreznem ambulantnem okolju, dokler takšni neželeni učinki ne izginejo.

4.3 Kontraindikacije

Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija) na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Aldurazyme, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.8). Nekatere od teh reakcij so bile smrtno nevarne in so vključevale dihalno odpoved/dihalno stisko, stridor, obstruktivno motnjo dihal, hipoksijo, hipotenzijo, bradikardijo in urtikarijo.

Tam, kjer se zdravilo Aldurazyme infundira, mora biti na voljo ustrezna medicinska podpora, vključno z opremo za kardiopulmonalno reanimacijo.

V primeru anafilaksije ali druge hude preobčutljivostne reakcije, je treba infundiranje zdravila Aldurazyme nemudoma prekiniti. Če pri bolnikih z MPS I razmišljate o uporabi adrenalina, morate biti previdni, ker je pri teh bolnikih prevalenca bolezni koronarnih arterij večja. Pri bolnikih s hudo preobčutljivostjo pride v poštev postopek desenzibilizacije na zdravilo Aldurazyme. V primeru odločitve za ponovno uporabo zdravila je potrebna skrajna previdnost in na voljo mora biti vse, kar je potrebno za reanimacijo.

Če se pojavi blaga ali zmerna preobčutljivostna reakcija, je treba hitrost infundiranja upočasniti ali infundiranje začasno ustaviti.

Ko bolnik infuzijo prenaša, je odmerek mogoče povečati, da je dosežen odobreni odmerek.

Z infundiranjem povezane reakcije (IAR - Infusion-associated reactions)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Aldurazyme, so poročali o IAR. Opredeljene so bile kot kakršen koli povezan dogodek med infundiranjem ali do konca dneva, ko je bilo zdravilo infundirano (glejte poglavje 4.8).

Kot kaže, je tveganje za IAR večje pri bolnikih, ki imajo v času infundiranja zdravila Aldurazyme kakšno akutno osnovno bolezen. Pred dajanjem zdravila Aldurazyme je zato treba natančno ugotoviti bolnikovo klinično stanje.

Ob začetku uporabe zdravila Aldurazyme ali ob ponovni uporabi po prekinitvi zdravljenja se priporoča predhodno zdravljenje bolnika (z antihistaminiki in/ali antipiretiki) približno 60 minut pred infuzijo, kar bo zmanjšalo možnosti pojava IAR. Če je to klinično indicirano, premislite o predhodni terapiji z zdravili in poznejšimi infuzijami zdravila Aldurazyme. Izkušenj z nadaljevanjem zdravljenja po daljši prekinitvi je malo, zato bodite previdni, saj obstaja teoretična nevarnost pojava preobčutljivostnih reakcij po prekinitvi zdravljenja.

Hude IAR so se ob infuziji pojavile pri bolnikih, ki so imeli že prej močno prizadeta zgornja dihalna, zato je treba te bolnike nenehno skrbno opazovati, zdravilo Aldurazyme pa se jim lahko infundira le v ustrezni klinični ustanovi, kjer imajo pri roki opremo za oživljanje za reševanje nujnih zdravstvenih primerov.

Če se pojavi enkratna težka IAR, morate zdravljenje z infuzijo prekiniti, dokler so simptomi prisotni in razmisliti o simptomatskem zdravljenju (npr. z antihistaminiki in antipiretiki/protivnetnimi zdravili). Po hudih IAR je treba razmisliti o koristih in tveganjih ponovnega dajanja zdravila Aldurazyme. V nadaljevanju lahko dajete bolniku infuzijo s hitrostjo, ki je za četrtno do polovico manjša od hitrosti, ob kateri je prišlo do reakcije.

V primeru ponavljajočih se zmernih IAR ali ponovni nevarnosti po enkratni težki IAR ob infuziji, bo morda potrebno predhodno zdravljenje (z antihistaminiki in antipiretiki/protivnetnimi zdravili in/ali kortikosteroidi) in zmanjšanje hitrosti infundiranja na četrtno do polovico hitrosti, pri kateri se je pojavila prejšnja reakcija.

Ob pojavu blage ali zmerne IAR je treba razmisliti o simptomatskem zdravljenju (npr. z antihistaminiki in antipiretiki/protivnetnimi zdravili) in/ali za polovico zmanjšati hitrost infundiranja, ob kateri je prišlo do reakcije.

Ko bolnik infuzijo prenaša, je odmerek mogoče povečati, da je dosežen odobreni odmerek.

Imunogenost

Izsledki randomiziranega, dvojno slepega, s placebom nadzorovanega kliničnega preskušanja 3. faze kažejo, da se pri skoraj vseh bolnikih pojavijo protitelesa IgG proti laronidazi, večinoma v prvih 3 mesecih zdravljenja.

Kot pri vseh zdravilih s proteini za intravensko uporabo obstaja možnost pojava težkih alergičnih reakcij. IAR in preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo neodvisno od razvoja protiteles proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies).

Pri bolnikih, ki so se jim razvila protitelesa ali imajo simptome IAR, je zdravilo Aldurazyme treba uporabljati previdno (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolnike, zdravljene z zdravilom Aldurazyme, je treba natančno nadzorovati in poročati je treba o vseh IAR, zapoznelih reakcijah ali morebitnih imunoloških reakcijah. Stanje protiteles, vključno s protitelesi IgG, IgE, nevtralizacijskimi protitelesi za encimsko aktivnost ali ponoven privzem encimov, je treba redno kontrolirati in o njem poročati.

V kliničnih študijah je bilo IAR po navadi mogoče obvladati z upočasnitvijo infundiranja in (predhodno) uporabo antihistaminikov in/ali antipiretikov (paracetamola ali ibuprofena), tako da je bolnik lahko nadaljeval zdravljenje.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 30 mg natrija na vialo kar je enako 1,5% priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g in se ga infundira v obliki 0,9 % intravenske raztopine natrijevega klorida (glejte poglavje 6.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Glede na metabolizem laronidaze ni verjetno, da bi pri uporabi te učinkovine prišlo do interakcij, povezanih s citokromom P450.

Zdravila Aldurazyme ne smete dajati sočasno s klorokinom ali prokainom, ker obstaja nevarnost pojava motenj v znotrajceličnem privzemu laronidaze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni natančnih podatkov o uporabi zdravila Aldurazyme pri nosečnicah. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive učinke na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3.) Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato zdravila Aldurazyme ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Obstaja verjetnost, da se laronidaza izloča v materino mleko. Ker ni podatkov o novorojenčkih, ki so z materinim mlekom prejemali laronidazo, materam priporočamo, da med zdravljenjem z zdravilom Aldurazyme prekinijo dojenje.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu laronidaze na plodnost ni. Neklinični podatki ne kažejo pomembnih neželenih učinkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Večino z zdravilom povezanih neželenih dogodkov v kliničnih preskušanjih so opredelili kot z infundiranjem povezane reakcije (infusion associated reactions, IARs)), do katerih je prišlo pri 53 % bolnikov v tretji fazi študije (zdravljenje do 4 let) in 35 % bolnikov mlajših od 5 let (zdravljenje do 1 leta). Nekatere od IARs so bile resne. Sčasoma se je število teh reakcij zmanjšalo. Najpogostejši neželeni učinki zdravila so bili: glavobol, navzea, bolečine v trebuhu, izpuščaji, artalgija, bolečine v hrbtu, bolečine v udih, navali vročine, pireksija, reakcije na mestih infuzije, zvišani krvni tlak, zmanjšana nasičenost s kisikom, tahikardija in mrzlica. V obdobju trženja so pri infundiranju zaznali pojave cianoze, hipoksije, tahipneje, pireksije, bruhanja, mrzlice in eritema; nekatere od teh reakcij so bile resne.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki zdravila Aldurazyme, o katerih so poročali v tretji fazi študije in njenem podaljšanju pri 45 bolnikih, starih 5 let in več ter zdravljenih do 4 leta, so razporejeni v spodnji preglednici po naslednjih kategorijah pogostosti: zelo pogosto ($\geq 1/10$); pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redko ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Zaradi majhnega vzorca bolnikov je bil neželeni učinek zdravila, ki se je pojavil pri enem samem bolniku, označen kot pogost.

razred organskega sistema (po MedDRA)	zelo pogosti	pogosti	neznana
bolezni imunskega sistema		anafilaktična reakcija	preobčutljivost
psihiatrične motnje		nemirnost	

bolezni živčevja	glavobol	parestezija, omotica	
srčne bolezni		tahikardija	bradikardija
žilne bolezni	navali vročine	hipotenzija, bledica, mrzle okončine	hipertenzija
bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		težave z dihanjem, dispneja, kašelj	cianoza, hipoksija, tahipneja, bronhospazem, dihalni zastoj, laringealni edem, dihalna odpoved, edem žrela, stridor, obstruktivna motnja dihal
bolezni prebavil	navzea, abdominalne bolečine	bruhanje, driska	oteklost ustnic, otečen jezik
bolezni kože in podkožja	izpuščaji	angioedem, otekanje obraza, urtikarija, pruritus, hladno znojenje, alopecija, hiperhidroza	eritem, otekanje obraza
bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artropatija, artralgiya, bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah	bolečine v mišicah in kosteh	
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, reakcija na mestu infuzije	mrzlica, občutek vročine, občutek mraza, utrujenost, gripi podobna bolezen, bolečina na mestu injiciranja	ekstravazacija, periferni edem
preiskave		zvišana telesna temperatura, zmanjšana nasičenost s kisikom	specifična protitelesa proti zdravilu, nevtralizacijska protitelesa, zvišan krvni tlak

*Med kliničnimi preskušnji in izkušnjami po prihodu zdravila na trg so reakcije na mestu infundiranja ali injiciranja zdravila vključevale zlasti oteklino, eritem, edem, nelagodje, koprivnico, bledico, makule in toploto.

Pri bolniku z že obstoječo boleznijo dihal je tri ure po začetku infuzije (v 62. tednu zdravljenja) prišlo do hude reakcije v obliki koprivnice in oviranega pretoka zraka, zaradi katere je bila potrebna traheostomija. Pri tem bolniku je bil test z IgE pozitiven.

Poleg tega so se pri nekaj bolnikih, ki so imeli zaradi MPS I hudo prizadeta zgornja dihalna in pljuča, pojavile hude reakcije, vključno z bronhospazmom, zastankom dihanja in obraznim edemom (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Neželeni učinki zdravila Aldurazyme, zabeleženi v drugi fazi študije pri 20 bolnikih, mlajših od 5 let in v glavnem s hujšo obliko fenotipa, zdravljenih do 12 mesecev, so navedeni v spodnji preglednici. Vsi neželeni učinki so bili blagi ali zmerni.

organski sistem (po MedDRA)	prednostni izraz (po MedDRA)	pogostost
srčne bolezni	tahikardija	zelo pogosto
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	zelo pogosto
	mrzlica	zelo pogosto
preiskave	povišan krvni pritisk	zelo pogosto
	zmanjšana nasičenost s kisikom	zelo pogosto

V 4. fazi študije je 33 bolnikov z MPS I prejelo 1 izmed 4 režimov odmerjanja: 100 e/kg i.v. vsak teden (priporočeni odmerek), 200 e/kg i.v. vsak teden, 200 e/kg i.v. vsaka 2 tedna ali 300 e/kg i.v. vsaka 2 tedna. V skupini, ki je prejela priporočeni odmerek, je bilo najmanjše število bolnikov z neželenimi učinki zdravila ali reakcijami ob infuziji. Vrste reakcij ob infuziji so bile podobne tistim, ki so jih opazili v drugih kliničnih študijah.

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunogenost

Pri skoraj vseh bolnikih je prišlo do tvorbe protiteles IgG na laronidazo. Pri večini bolnikov se je pojavila serokonverzija v 3 mesecih od začetka zdravljenja; čeprav se je serokonverzija pri bolnikih, mlajših od 5 let, s hujšo obliko fenotipa pojavila predvsem v prvem mesecu (povprečno 26 dni proti 45 dni pri bolnikih, starih 5 let in več). Do zaključka tretje faze študije (ali ob času zgodnjega umika iz študije) pri 13 bolnikih (od 45 bolnikov) radioimunološki obarjalni preskus (RIP) ni zaznal protiteles, vključno pri 3 bolnikih, pri katerih ni nikoli prišlo do serokonverzije. Pri bolnikih brez protiteles ali z nizkimi vrednostmi protiteles so se GAG vrednosti v urinu izrazito znižale, medtem ko so se pri bolnikih z visokimi titri protiteles vrednosti GAG v urinu različno nižale. Poleg tega so bili višji titri ADA opaženi tudi pri bolnikih s hudo boleznijo v registru MPS I. Pri bolnikih s trajno visokimi titri ADA je bilo zmanjšanje vrednosti GAG v urinu manjše.

V drugi in tretji fazi študije so bili pri 60 bolnikih opravljeni preizkusi za in-vitro nevtralizacijske učinke. Pri štirih bolnikih (treh iz tretje faze študije in enem iz druge faze študije) je bila opažena mejna do nizka in vitro inhibicija encimske aktivnosti laronidaze, ki ni imela očitnega vpliva na klinično učinkovitost in/ali zmanjšanje vrednosti GAG v urinu.

Pri bolnikih s kliničnim poslabšanjem je treba razmisliti o oceni vrednosti GAG v urinu, ADA in nevtralizacijskih protiteles.

Prisotnost protiteles ni bila dosledno povezana s pojavom z infundiranjem povezanih reakcij, čeprav so se z infundiranjem povezane reakcije navadno pojavile skupaj s tvorbo IgG protiteles. Klinična preskušanja in opazovalne študije kažejo, da je le majhno število bolnikov pozitivnih na protitelesa IgE. Razvoj protiteles IgE je lahko povezan s preobčutljivostnimi ali anafilaktičnimi reakcijami.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

Neustrezno dajanje laronidaze (preveliko odmerjanje in/ali infundiranje, hitrejše od priporočenega) je lahko povezano z neželenimi učinki zdravila. Pretirano hitro dajanje laronidaze lahko povzroči navzeo, bolečine v trebuhu, glavobol, omotico in dispnejo.

V takšnih okoliščinah in glede na bolnikovo klinično stanje je treba infundiranje takoj prekiniti ali hitrost infundiranja upočasniti. Potrebno je lahko dodatno ukrepanje, če je medicinsko potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: encimi.
Oznaka ATC: A16AB05.

Mukopolisaharidoza tipa I

Motnje v shranjevanju mukopolisaharidov povzročajo pomanjkanje specifičnih lizosomskih encimov, potrebnih za katabolni metabolizem glikozaminoglikanov. Mukopolisaharidoza tipa I je heterogena in multisistemska motnja, za katero je značilno pomanjkanje α -L-iduronidaze, lizosomske hidrolaze, ki katalizira hidrolizo α -L-iduronskih ostankov dermatan sulfata in heparan sulfata. Zmanjšano delovanje ali odsotnost α -L-iduronidaze povzroča kopičenje glikozaminoglikanov, dermatan sulfata in heparan sulfata v mnogih vrstah celic in tkiv.

Mehanizem delovanja

Osnovni cilj terapije z nadomestnimi encimi je obnovitev encimske aktivnosti na raven, ki zadošča za hidrolizo nakopičenih substratov in preprečevanje njihovega nadaljnjega kopičenja. Po intravenski infuziji laronidaza hitro zapusti krvni obtok in celice jo zajamejo v lizosome, najverjetneje z receptorji za manozo-6-fosfat.

Očiščena laronidaza je glikoprotein z molekularno maso približno 83 kDa. Laronidaza je po odcepitvi N-terminala sestavljena iz 628 aminokislin. Molekula vsebuje 6 mest za reakcije z oligosaharidi, vezanih z dušikom.

Klinična učinkovitost in varnost

Z zdravilom Aldurazyme so bila opravljena tri klinična preskušanja za ocenitev njegove učinkovitosti in varnosti. Ena klinična študija je bila osredotočena predvsem na ocenjevanje učinka zdravila Aldurazyme na sistemske znake mukopolisaharidoze I, kot so slaba vzdržljivost, restriktivna pljučna bolezen, obstrukcija zgornjih dihalnih poti, zmanjšan obseg gibanja sklepov, hepatomegalija in poslabšanje vida. V eni študiji so ocenjevali predvsem varnost in farmakokinetiko zdravila Aldurazyme pri bolnikih, mlajših od 5 let, vključenih pa je bilo tudi nekaj meritev učinkovitosti. Tretja klinična študija pa je ocenjevala farmakodinamiko in varnost različnih režimov odmerjanja zdravila Aldurazyme. Ni kliničnih podatkov, ki bi prikazali kakršnekoli izboljšave nevroloških manifestacij te motnje.

Varnost in učinkovitost zdravila Aldurazyme je bila ocenjena v randomizirani dvojno slepi in s placebom nadzorovani tretji fazi študije na 45 bolnikih, starih od 6 do 43 let. Bolniki, ki so sodelovali v študiji, so sicer predstavljali celoten spekter bolezni, vendar jih je večina imela srednji fenotip bolezni, samo en bolnik pa težjo obliko. Sodelovali so bolniki s forsirano vitalno kapaciteto (FVC) manj kot 80 % od predvidene vrednosti ter so bili zmožni stati 6 minut in prehoditi 5 metrov. Študija je trajala 26 tednov in bolniki so vsak teden prejeli 100 e/kg zdravila Aldurazyme ali placeba. Osnovna merila učinkovitosti so bile spremembe v odstotku predvidene normalne forsirane vitalne kapacitete in absolutne razdalje, ki so jo bili zmožni prehoditi v 6-minutnem preizkusu (6MWT). Pozneje so vsi bolniki sodelovali v razširjeni odprti študiji, kjer so vsi vsak teden dobivali 100 e/kg zdravila Aldurazyme dodatnih 3,5 let (182 tednov).

Po 26 tednih zdravljenja se je pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Aldurazyme, izboljšala dihalna funkcija in zmožnost hoje v primerjavi s placebom, kot je prikazano spodaj.

3. faza, 26 tednov zdravljenja V primerjavi s placebom				
			vrednost p	Interval zaupanja (95 %)
predvideni odstotek FVC	srednja vrednost	5,6	-	

(odstotna točka)	mediana	3,0	0,009	0,9 – 8,6
6MWT (metri)	srednja vrednost	38,1	-	
	mediana	38,5	0,066	- 2,0 – 79,0

Razširjena odprta študija je pokazala izboljšanje in/ali vzdrževanje navedenih učinkov do 208 tedna pri skupini, ki je prejela Aldurazyme/Aldurazyme, in 182 tednov pri skupini, ki je prejela placebo/Aldurazyme, kot je navedeno spodaj.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	po 208 tednih	po 182 tednih
povprečna sprememba glede na izhodišče pred zdravljenjem		
predvideni odstotek FVC (%) ¹	- 1,2	- 3,3
6 MWT (metri)	+ 39,2	+ 19,4
Indeks apneja/hipopneja (IAH)	- 4,0	- 4,8
obseg gibanja ramena (stopinje)	+ 13,1	+ 18,3
CHAQ/HAQ indeks invalidnosti ²	- 0,43	- 0,26

¹ Znižanje predvidenega odstotka FVC ni klinično pomembno v tem časovnem okviru, celotni volumen pljuč pa se je še naprej zviševal sorazmerno s spremembami v višini pediatričnih bolnikov, ki še rastejo.

² Obe skupini sta prekoračili najnižjo klinično pomembno razliko (-0,24)

Izmed 26 bolnikov z abnormalnimi volumni jeter glede na izhodiščno točko, jih je 22 (85 %) doseglo normalno velikost jeter do zaključka študije. Hitro znižanje v izločanju GAG v urinu (μg/mg kreatinina) se je pojavilo v roku prvih 4 tednov in se nadaljevalo do zaključka študije. Vrednosti GAG v urinu so se znižale za 77 % pri placebo/Aldurazyme skupini oziroma 66 % pri Aldurazyme/Aldurazyme skupini. Ob zaključku študije je ena tretjina bolnikov (15 od 45) dosegla normalne vrednosti GAG v urinu.

Heterogenost manifestacije bolezni pri bolnikih smo obravnavali z uporabo sestavljene končne vrednosti, ki je povzela klinično pomembne spremembe petih spremenljivk učinkovitosti (predvideni normalni odstotek FVC, razdalja 6 min preizkusa hoje (MWT), obseg gibanja ramena, IAH in ostrina vida); globalni odgovor je bil izboljšanje pri 26 bolnikih (58 %), brez spremembe pri 10 bolnikih (22 %) in poslabšanje pri 9 bolnikih (20 %).

Opravljen je bila druga faza odprte enoletne študije, v kateri je bila ocenjena predvsem varnost in farmakokinetika zdravila Aldurazyme pri 20 bolnikih, ki so bili v času vključitve v študijo mlajši od 5 let (16 bolnikov je imelo hudo, 4 pa srednjo obliko fenotipa bolezni). Bolniki so 52 tednov tedensko prejeli infuzije zdravila Aldurazyme po 100 e/kg. Pri štirih bolnikih se je zadnjih 26 tednov študije odmerek povečal na 200 e/kg zaradi zvišanih vrednosti GAG v urinu v 22. tednu.

Osemnajst bolnikov je zaključilo študijo. Aldurazyme so dobro tolerirali pri obeh odmerkih. Srednja vrednost GAG v urinu se je znižala za 50 % v 13. tednu in za 61 % ob zaključku študije. Po zaključku študije je bilo pri vseh bolnikih opazno zmanjšanje velikosti jeter in 50 % (9/18) je imelo normalno velika jetra. Odstotek bolnikov z blago hipertropijo na levem prekatu se je znižal s 53 % (10/19) na 17 % (3/18), srednja masa levega prekata se je normalizirala, saj se je telesna površina znižala za 0,9 Z-Score (n=17). Pri več bolnikih smo opazili povečano višino (n=7) in težo (n=3) za starost Z-štetja. Mlajši bolniki z resnim fenotipom (< 2,5 let) in vsi 4 bolniki z vmesnim fenotipom so pokazali normalno stopnjo mentalnega razvoja, medtem ko so starejši bolniki z resnim fenotipom kazali omejen napredek ali nobenega napredka v kogniciji.

V 4. fazi študije so ocenjevali farmakodinamične učinke vrednosti GAG v urinu, volumen jeter in vrednosti 6MWT pri različnih režimih odmerjanja zdravila Aldurazyme. V tej 26-tedenski odprti študiji je 33 bolnikov z MPS I prejelo 1 izmed 4 režimov odmerjanja: 100 e/kg i.v. vsak teden (priporočeni odmerek), 200 e/kg i.v. vsak teden, 200 e/kg i.v. vsaka 2 tedna ali 300 e/kg i.v. vsaka 2 tedna. Niso opazili izrazitih prednosti višjih odmerkov v primerjavi s priporočenim odmerkom. Režim z odmerkom 200 e/kg i.v. vsaka 2 tedna je sprejemljivi alternativni režim za bolnike, ki imajo

težave pri tedenskih infuzijah, vendar pa ni dokazov o ekvivalentnosti dolgotrajnejše klinične učinkovitosti teh dveh režimov odmerjanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski uporabi laronidaze s časom infundiranja 240 minut in z odmerkom 100 e/kg telesne mase so merili farmakokinetične lastnosti v 1., 12. in 26. tednu zdravljenja.

Parameter	Infuzija 1	Infuzija 12	Infuzija 26
	Srednja vrednost $\pm$ SD	Srednja vrednost $\pm$ SD	Srednja vrednost $\pm$ SD
C_{max} (E/ml)	0,197 $\pm$ 0,052	0,210 $\pm$ 0,079	0,302 $\pm$ 0,089
AUC_∞ (h•E/ml)	0,930 $\pm$ 0,214	0,913 $\pm$ 0,445	1,191 $\pm$ 0,451
CL (ml/min/kg)	1,96 $\pm$ 0,495	2,31 $\pm$ 1,13	1,68 $\pm$ 0,763
V_z (l/kg)	0,604 $\pm$ 0,172	0,307 $\pm$ 0,143	0,239 $\pm$ 0,128
V_{ss} (l/kg)	0,440 $\pm$ 0,125	0,252 $\pm$ 0,079	0,217 $\pm$ 0,081
t_{1/2} (h)	3,61 $\pm$ 0,894	2,02 $\pm$ 1,26	1,94 $\pm$ 1,09

Vrednost C_{max} je sčasoma naraščala. Volumen porazdelitve se je z nadaljevanjem zdravljenja zmanjšal, kar je verjetno povezano s tvorbo protiteles in/ali pomanjšanjem jeter. Farmakokinetični profil pri bolnikih, mlajših od 5 let, je bil podoben profilu manj prizadetih starejših bolnikov.

Laronidaza je beljakovina in naj bi se presnavljala s hidrolizo peptidov. Zato ni verjetno, da bi poslabšano delovanje jeter v klinično pomembni meri vplivalo na farmakokinetiko laronidaze. Za laronidazo velja, da se skozi ledvice izloča le v manjši meri (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki, na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti enojnega odmerka, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ne pričakujemo, da bi zdravilo lahko imelo genotoksičen ali karcinogen potencial.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev klorid
Natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
Natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte viala:
3 leta.

Pripravljene raztopine:

Zaradi mikrobiološke varnostni je treba zdravilo porabiti takoj, sicer pa lahko raztopino hranite največ 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, če ste jo pripravili v nadzorovanih in potrjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml koncentrata za pripravo raztopine v viali (steklo vrste I) z zamaškom iz silikonizirane klorobutilne gume, aluminijastim tesnilom in polipropilensko zaporko Flip-Off.

Škatlica vsebuje 1, 10 ali 25 vial.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsaka viala z zdravilom Aldurazyme je namenjena le enkratni uporabi. Raztopino za infundiranje pripravite tako, da koncentrat razredčite s fiziološko raztopino (0,9 % natrijev klorid) z uporabo aseptične tehnike. Priporočamo, da pripravljeno raztopino zdravila Aldurazyme infundirate z uporabo kompleta za infuzijo, opremljenega z 0,2 µm vmesnim filtrom.

Zdravilo Aldurazyme 100 e/ml koncentrat za raztopino za infundiranje, rekonstituirano v 0,9 % natrijevem kloridu, ima osmolalnost 415-505 mOsm/kg in pH 5,2-5,9.

Priprava infuzije zdravila Aldurazyme (z uporabo aseptične tehnike)

- Število vial, ki jih boste uporabili, določite glede na bolnikovo maso. Potrebne viale vzemite iz hladilnika približno 20 minut pred uporabo, da dosežejo sobno temperaturo (pod 30 °C).
- Pred pripravo raztopine si pozorno oglejte vsako vialo, ali vsebuje drobne delce in ali je vsebina razbarvana. Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina ne sme vsebovati vidnih delcev. Ne uporabljajte vial, če je njihova vsebina razbarvana ali če v njej opazite majhne delce.
- Celotno količino infuzije določite glede na telesno maso posameznega bolnika. Če bolnik tehta 20 kg ali manj, za infundiranje uporabite 100 ml, in če tehta nad 20 kg, 250 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%).
- Iz vrečke za infuzijo odstranite in zavržite količino 0,9% raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml), ki je enaka količini zdravila Aldurazyme, ki ga boste dodali.
- Iz vial z zdravilom Aldurazyme odmerite potrebne količine zdravila in jih zmešajte.
- To količino zdravila Aldurazyme nato dodajte raztopini 0,9% natrijevega klorida za infundiranje.
- Raztopino previdno premešajte.
- Pred uporabo si pozorno oglejte, ali raztopina vsebuje drobne delce. Uporabite lahko le bistro in brezbarvno raztopino brez vidnih delcev.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. junij 2003

Datum zadnjega podaljšanja: 10. junij 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (Glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Ključna sporočila dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je laronidaza na trgu in/ali je odobreno infundiranje na domu, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali, izdajali ali aplicirali laronidazo, imeli dostop do/bodo prejeli naslednje izobraževalno gradivo, ki bo razdeljeno v skladu z lokalnimi zahtevami/nacionalnim zdravstvenim sistemom:

- Vodnik za zdravstvene delavce za infundiranje na domu

Poleg tega bo lečeči zdravnik/ zdravnik, ki je predpisal zdravilo, ki je gradivo prejel od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, bolnikom/skrbnikom posredoval naslednje izobraževalno gradivo:

- Vodnik za bolnika/skrbnika glede infundiranja na domu, vključno z dnevnikom infundiranja

Izobraževalna gradiva za zdravstvene delavce: Vodnik za zdravstvene delavce za infundiranje na domu

Vodnik za zdravstvene delavce vsebuje naslednje ključne informacije o varnosti kot pomoč zdravstvenim delavcem pri vodenju bolnikov, ki prejemajo laronidazo v domačem okolju.

Informacije za zdravstvene delavce, ki predpisujejo laronidazo:

- Merila za ugotavljanje primernosti za infundiranje na domu.

- Zahteve in organizacija infundiranja na domu, vključno z opremo, pripravo na zdravljenje in nujnim zdravljenjem.

Informacije za zdravstvene delavce, ki dajejo laronidazo:

- Medicinska ocena bolnika pred izvedbo infundiranja na domu.
- Zahteve in organizacija infundiranja na domu, vključno z opremo, pripravo na zdravljenje in nujnim zdravljenjem.
- Podrobnosti o pripravi in dajanju laronidaze, vključno z vsemi koraki priprave, rekonstitucije, redčenja in dajanja.
- Informacije o znakih in simptomih z infundiranjem povezanih reakcij, in priporočeno ukrepanje za obvladovanje neželenih učinkov, če se pojavijo simptomi.

Izobraževalno gradivo za bolnika: Vodnik za bolnika/skrbnika glede infundiranja na domu, vključno z dnevnikom infundiranja

Vodnik za bolnika/skrbnika vsebuje naslednje ključne informacije o varnosti:

- Informacije o tveganju za preobčutljivostne reakcije, vključno z znaki in simptomi preobčutljivosti, in priporočeno ukrepanje, če se pojavijo simptomi.
- Dnevnik infundiranja, ki ga je mogoče uporabljati za beleženje infuzij in morebitnih z infundiranjem povezanih reakcij (IAR – *infusion-associated reactions*), povezanih z zdravilom, vključno s preobčutljivostnimi reakcijami alergijskega tipa pred, med ali po infundiranju.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (1 VIALA, 10 VIAL, 25 VIAL)****1. IME ZDRAVILA**

Aldurazyme 100 e/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
laronidaza

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 ml vsebuje 100 e laronidaze.
Vsaka 5 ml viala vsebuje 500 e laronidaze.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
Natrijev klorid,
Natrijev dihidrogenfosfat monohidrat,
Natrijev hidrogenfosfat heptahidrat,
Polisorbat 80,
Voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s koncentratom za raztopino za infundiranje.
10 vial s koncentratom za raztopino za infundiranje.
25 vial s koncentratom za raztopino za infundiranje.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno raztopino zavrzite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/253/001 1 Viala

EU/1/03/253/002 10 Vial

EU/1/03/253/003 25 Vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA ODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT (I) UPORABE

Aldurazyme 100 e/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
laronidaza
Intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Sanofi B.V. - NL

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Aldurazyme 100 e/ml koncentrat za raztopino za infundiranje laronidaza

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Aldurazyme in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Aldurazyme
3. Kako boste prejeli zdravilo Aldurazyme
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Aldurazyme
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Aldurazyme in za kaj ga uporabljamo

Aldurazyme se uporablja za zdravljenje bolnikov z boleznijo MPS I (mukopolisaharidoza I). Zdravilo je namenjeno zdravljenju manifestacij bolezni, ki niso nevrološke narave.

Ljudje z boleznijo MPS I imajo ali zmanjšano stopnjo aktivnosti encima α -L-iduronidaza ali pa le-ta sploh ni prisoten. Navedeni encim razgradi določene snovi (glikozaminoglikane) v telesu. Posledica odsotnosti oz. zmanjšane aktivnosti encima je, da se glikozaminoglikani ne razgradijo in ne predelajo v telesu, ampak se nabirajo v mnogih tkivih v telesu, kar povzroča simptome MPS I.

Aldurazyme je umetni encim laronidaza, ki lahko nadomesti naravni encim, ki ni prisoten pri bolezni MPS I.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Aldurazyme

Ne smete prejeti zdravila Aldurazyme

Če ste alergični (preobčutljivi) za laronidazo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Aldurazyme se posvetujte s svojim zdravnikom.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če zdravljenje z zdravilom Aldurazyme povzroči:

- alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo (to je huda alergijska reakcija) – glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki". Nekatere od teh reakcij so lahko smrtno nevarne. Med simptomi so lahko dihalna odpoved/dihalna stiska (nezmožnost pljuč za pravilno delovanje), stridor (piskajoč zvok pri dihanju) in druge motnje zaradi zožitve dihal, hitro dihanje, pretirano skrčenje mišic v dihalih s posledičnim težkim dihanjem (bronhospazem), pomanjkanje kisika v telesnih tkivih (hipoksija), nizek krvni tlak, počasen srčni utrip ali srbeč izpuščaj (urtikarija).
- z infundiranjem povezane reakcije npr. kakršnikoli neželeni učinki, ki se pojavijo med infundiranjem ali do konca dneva, ko ste prejeli infuzijo (za simptome glejte poglavje 4. "Možni neželeni učinki", spodaj).

Če se pojavijo te reakcije, morate nemudoma prenehati z infundiranjem zdravila Aldurazyme, vaš zdravnik pa bo pričel z ustreznim zdravljenjem.

Te reakcije so lahko še posebno resne, če ste že prej imeli z MPS I povezano obstrukcijo zgornjih dihalnih poti.

Lahko boste dobili dodatno zdravilo za preprečevanje alergijskih reakcij, kot so antihistaminiki, zdravilo za znižanje zvišane telesne temperature (npr. paracetamol) in/ali kortikosteroide.

Zdravnik bo tudi presodil, ali lahko še naprej prejimate zdravilo Aldurazyme.

Druga zdravila in zdravilo Aldurazyme

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete zdravila s klorokvinom ali prokainom, ker obstaja možno tveganje zmanjšanja delovanja zdravila Aldurazyme.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Z uporabo zdravila Aldurazyme pri nosečnicah ni dovolj izkušenj. Nosečnice zato ne smejo prejeti zdravila Aldurazyme, razen če je to nujno potrebno.

Ni znano, ali se zdravilo Aldurazyme izloča v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Aldurazyme priporočamo, da dojenje prekinete.

Ni podatkov o učinku zdravila Aldurazyme na plodnost..

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študije vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso bile opravljene.

Zdravilo Aldurazyme vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 30 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske/namizne soli) na vialo. To je enako 1,5% priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako boste prejeli zdravilo Aldurazyme

Navodila za uporabo – priprava raztopine in uporaba

Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje je pred uporabo treba razredčiti; namenjen je intravenski uporabi (glejte informacije za zdravstveno osebje).

Zdravilo Aldurazyme se mora uporabljati v ustreznem kliničnem okolju, kjer je na razpolago oprema za oživljanje za primere, ko je potrebna nujna zdravniška oskrba.

Infundiranje na domu

Vaš zdravnik lahko presodi, da lahko prejimate infuzijo zdravila Aldurazyme na domu, če je to varno in priročno. Če se vam med infundiranjem zdravila Aldurazyme pojavi kakršen koli neželeni učinek, lahko zdravstveni delavec, ki skrbi za infundiranje, infundiranje ustavi in začne ustrezno zdravljenje.

Odmerjanje

Pri zdravilu Aldurazyme priporočamo uporabo enkrat tedensko z odmerki 100 e/kg telesne mase v obliki intravenske infuzije. Začetna hitrost infuzije 2 e/kg/h se lahko postopoma povečuje vsakih petnajst minut, če to dobro prenašate, do največje hitrosti 43 e/kg/h. Celoten odmerek zdravila morate prejeti v približno 3–4 urah.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če niste dobili infuzije zdravila Aldurazyme

Če niste dobili infuzije zdravila Aldurazyme, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Aldurazyme, kot ga potrebujete

Če je uporabljeni odmerek zdravila Aldurazyme prevelik ali če je infundiranje prehitro, se lahko pojavijo neželeni učinki zdravila. Če je infundiranje zdravila Aldurazyme prehitro, lahko to povzroči slabost v želodcu (siljenje na bruhanje), bolečine v trebuhu, glavobol, omotico in težave z dihanjem (dispnejo). V takšnem primeru je treba infundiranje zdravila takoj ustaviti ali hitrost infundiranja upočasniti. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno nadaljnje ukrepanje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželene učinke so v glavnem opazili pri bolnikih, ko so prejeli zdravilo ali pa kmalu zatem (z infundiranjem povezane reakcije). Če ste opazili kakršne koli reakcije, podobne spodaj navedenim, **nemudoma obvestite svojega zdravnika**. Dlje kot so bili bolniki na terapiji z zdravilom Aldurazyme, manjše je bilo število teh reakcij. Večina teh reakcij je bila blagih ali zmernih. Vendar so pri bolnikih med infuzijami zdravila Aldurazyme ali do 3 ure po njih opazili hudo sistemsko alergično (anafilaktično) reakcijo. Nekateri simptomi takšne alergične reakcije so bili življenje ogrožajoči in so vključevali izjemno oteženo dihanje, otekanje žrela, nizek krvni tlak in nizko raven kisika v telesu. Nekaj bolnikov s predhodnimi pojavi hude MPS I, povezane z zgornjimi dihalni in pljuči, je imelo resne reakcije, vključno s bronhospazmom (zoženjem dihalnih poti), zastojem dihanja in oteklino obraza. Pogostnosti bronhospazma in zastoja dihanja nista znani. Alergične (anafilaktične) reakcije in otekanje obraza spadajo med pogoste neželene učinke in se lahko pojavijo pri 1 od 10 bolnikov.

Zelo pogosti simptomi (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), ki niso resni, so:

- glavobol,
- slabost,
- bolečine v trebuhu,
- izpuščaji,
- bolezni sklepi,
- bolečine v sklepih,
- bolečine v hrbtu,
- bolečine v rokah ali nogah,
- navali vročine,
- vročina, mrzlica,
- povečan srčni utrip,
- zvišan krvni tlak
- reakcija na mestu infuzije na primer oteklina, pordelost, kopičenje tekočine, nelagodje, srbeč izpuščaj, bledica kože, spremenjena barva kože ali občutek toplote.

Drugi neželeni učinki so:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- povišana telesna temperatura
- ščemenje
- omotica
- kašelj
- težave pri dihanju
- bruhanje
- driska

- hitro otekanje podkožja v predelih, kot so obraz, žrelo, roke in noge, ki je lahko smrtno nevarno, če oteklina v žrelu zapre dihalne poti
- koprivnica
- srbenje
- izguba las
- hladen znoj, močno znojenje
- bolečine v mišicah
- bledica
- mrzle dlani ali stopala
- občutek vročine, občutek mraza
- utrujenost
- gripi podobna bolezen
- bolečina na mestu injiciranja zdravila
- nemirnost

Neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- nenormalno počasen srčni utrip
- zvišan ali nenormalno visok krvni tlak
- otekanje glasilk
- modrikasta barva kože (zaradi nižjih vrednosti kisika v krvi)
- hitro dihanje
- pordelost kože
- prepuščanje zdravila v okoliško tkivo na mestu injiciranja, kjer lahko povzroči škodo
- nezmožnost pljuč za pravilno delovanje (dihalna odpoved)
- otekanje žrela
- piskajoč zvok pri dihanju
- zožitev dihalnih poti, ki povzroči težko dihanje
- oteklost ustnic
- oteklost jezika
- otekanje, zlasti otekanje gležnjev in stopal, zaradi zastajanja tekočine
- za zdravilo specifična protitelesa: krvne beljakovine, ki nastanejo kot odziv na zdravilo
- protitelesa, ki nevtralizirajo učinek zdravila

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Aldurazyme

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnicini za oznako EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vial:

Shranjujte v hladilniku (2 °C in 8 °C).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Aldurazyme

- Učinkovina je laronidaza. En ml raztopine v viali vsebuje 100 enot (e) laronidaze. Vsaka 5 ml viala vsebuje 500 e laronidaze.
- Pomožne snovi so natrijev klorid, monohidrat natrijevega dihidrogenfosfata, heptahidrat natrijevega hidrogenfosfata, polisorbat 80, voda za injekcije.

Izgled zdravila Aldurazyme in vsebina pakiranja

Zdravilo Aldurazyme je v obliki koncentrata za pripravo raztopine za infundiranje. Raztopina je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumene barve.

Pakiranje: Škatlica vsebuje 1, 10 ali 25 vial. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer lahko najdete tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Vsaka viala z zdravilom Aldurazyme je namenjena samo enkratni uporabi. Raztopino za infundiranje pripravite tako, da koncentrat razredčite s fiziološko raztopino (0,9 % natrijev klorid) z uporabo aseptične tehnike. Priporočamo, da pripravljeno raztopino zdravila Aldurazyme infundirate z uporabo kompleta za infuzijo, opremljenega z 0,2 µm vmesnim filtrom.

Z mikrobiološkega varnostnega stališča je treba proizvod porabiti takoj, sicer pa lahko raztopino hranite največ 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, če ste jo pripravili v nadzorovanih in potrjeno aseptičnih pogojih.

Raztopine za infundiranje z zdravilom Aldurazyme ne smete mešati z drugimi zdravili.

Priprava infuzije zdravila Aldurazyme (z uporabo aseptične tehnike)

- Število vial, ki jih boste uporabili, določite glede na bolnikovo maso. Potrebne vialo vzemite iz hladilnika približno 20 minut pred uporabo, da dosežejo sobno temperaturo (pod 30 °C).
- Pred pripravo raztopine si pozorno oglejte vsako vialo, ali vsebuje drobne delce in ali je vsebina razbarvana. Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina ne sme vsebovati vidnih delcev. Ne uporabljajte vial, če je koncentrat razbarvan ali če v njem opazite majhne delce.
- Celotno količino infuzije določite glede na telesno maso posameznega bolnika. Če bolnik tehta 20 kg ali manj, za infundiranje uporabite 100 ml, in če tehta nad 20 kg, 250 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%).
- Iz vrečke za infuzijo odstranite in zavrzite količino 0,9% raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml), ki je enaka količini zdravila Aldurazyme, ki ga boste dodali.
- Iz vial z zdravilom Aldurazyme odmerite potrebne količine zdravila in jih zmešajte.
- To količino zdravila Aldurazyme nato dodajte raztopini 0,9% natrijevega klorida za infundiranje.

- Raztopino previdno premešajte.
- Pred uporabo si pozorno oglejte, ali raztopina vsebuje drobne delce. Uporabite lahko le bistro in brezbarvno raztopino brez vidnih delcev.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.