PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aldurazyme 100 U/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje 100 U (přibližně 0,58 mg) laronidázy.
Jedna 5 ml injekční lahvička obsahuje 500 U laronidázy.

Jednotka aktivity (U) je definována jako množství potřebné k hydrolýze jednoho mikromolu substrátu (4-MUI) za minutu.

Laronidáza je rekombinantní formou lidské α-L-iduronidázy a je produkována rekombinantní DNA technologií s využitím savčí kultury ovariálních buněk křečka čínského (CHO).

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička o obsahu 5 ml obsahuje 1,29 mmol sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok
Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Aldurazyme je indikován k dlouhodobé substituční enzymové terapii pacientů s potvrzenou diagnózou mukopolysacharidosy I (MPS I; deficience α-L-iduronidázy) k léčbě non-neurologických manifestací choroby (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Aldurazyme má probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s MPS I nebo s jinými dědičnými metabolickými onemocněními. Podávání přípravku Aldurazyme se má provádět v příslušném klinickém zařízení, kde je pohotově dostupné resuscitační vybavení k zvládání naléhavých stavů.

Dávkování
Doporučovaný dávkovací režim přípravku Aldurazyme je 100 U/kg tělesné hmotnosti každý týden.

Pediatrická populace
Pro použití u pediatrické populace není nutná úprava dávky.

Starší pacienti
Bezpečnost a účinnost přípravku Aldurazyme u pacientů starších 65 let nebyla stanovena, a proto u těchto pacientů nelze doporučit žádný dávkovací režim.

Porucha funkce jater a ledvin
Bezpečnost a účinnost přípravku Aldurazyme u pacientů s renální nebo jaterní insuficiencí nebyla hodnocena a u těchto pacientů nelze doporučit žádný dávkovací režim.

Způsob podání
Přípravek Aldurazyme se podává intravenózní infuzí.

Počáteční rychlost infuze 2 U/kg/h se může postupně zvyšovat po 15 minutách, podle tolerance, až na maximum 43 U/kg/h. Celkový objem má být podán přibližně v průběhu 3–4 hodin. Informace o premedikaci viz bod 4.4.

Návod k naředění léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Domácí infuze
Domácí infuze přípravku Aldurazyme lze zvažovat u pacientů, kteří infuze dobře snášejí a u nichž se v anamnéze po dobu několika měsíců nevyskytly středně závažné nebo závažné reakce související s infuzí (IAR). Rozhodnutí o převedení pacienta na domácí infuze lze učinit až po zhodnocení a doporučení ošetřujícím lékařem.

Musí být vytvořena vhodná infrastruktura pro použití domácí infuze, včetně potřebných zdrojů a postupů pro domácí infuzi a příslušného zaškolení, dostupná pro zdravotnického pracovníka. Domácí infuze se musí podávat pod dohledem zdravotnického pracovníka, který má být vždy dostupný po celou dobu podávání domácí infuze a po stanovenou dobu po infuzi. Před zahájením domácí infuze má ošetřující lékař a/nebo zdravotní sestra poskytnout pacientovi a/nebo pečovateli odpovídající informace.

Dávka a rychlost domácí infuze mají zůstat konstantní a nesmí se měnit bez dohledu zdravotnického pracovníka.

Pokud se u pacienta během podávání domácí infuze vyskytnou nežádoucí účinky, je třeba infuzi okamžitě zastavit a zahájit vhodnou léčbu (viz bod 4.4). Následné infuze může být nutné podat v nemocnici nebo ve vhodném zařízení poskytujícím ambulantní péči, dokud výskyt těchto nežádoucích účinků nevymizí.

4.3 Kontraindikace

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz body 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost
Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe)
U pacientů léčených přípravkem Aldurazyme byly hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Některé z těchto reakcí byly život ohrožující a zahrnovaly respirační selhání/tíseň, stridor, obstrukční onemocnění dýchacích cest, hypoxii, hypotenzi, bradykardii a kopřivku.

Při podávání přípravku Aldurazyme musí být k dispozici vhodná lékařská podpůrná opatření, včetně vybavení pro kardiopulmonální resuscitaci.
V případě výskytu anafylaxe nebo jiné závažné hypersenzitivní reakce se musí infuze přípravku Aldurazyme okamžitě přerušit. Zvažuje-li se podání epinefrinu u pacientů s MPS I, je třeba opatrnosti z důvodu zvýšené prevalence onemocnění koronárních tepen u těchto pacientů. U pacientů se závažnou hypersenzitivitou lze zvážit postup desenzibilizace na přípravek Aldurazyme. Rozhodne-li se o opětovném nasazení léčivého přípravku, je třeba postupovat s maximální opatrností a musí být k

dispozici vhodná resuscitační opatření.

V případě mírných nebo středně závažných hypersenzitivních reakcí může být rychlost infuze zpomalena nebo může být infuze dočasně zastavena.

Jakmile pacient začne infuzi tolerovat, lze dávku zvyšovat až do dosažení schválené dávky.

Reakce související s infuzí (IAR)
U pacientů léčených přípravkem Aldurazyme byly hlášeny IAR definované jako jakákoliv související nežádoucí příhoda, která se objeví během infuze nebo i později do konce dne jejího podání (viz bod 4.8).

Pacienti, kteří mají v době podávání infuze přípravku Aldurazyme akutní onemocnění, jsou ohroženi vyšším rizikem IAR. Před podáním přípravku Aldurazyme je třeba pečlivě zvážit klinický stav pacienta.

Při zahájení léčby přípravkem Aldurazyme nebo při znovuzahájení léčby po jejím přerušení se doporučuje pacienta premedikovat (antihistaminiky a/nebo antipyretiky) přibližně 60 minut před začátkem infuze, čímž se minimalizuje možný výskyt IAR. Podle klinické indikace se pak nutnost podání premedikace zvažuje i u dalších infuzí přípravku Aldurazyme. Pro nedostatek zkušeností se znovuzahájením léčby po delším přerušení je kvůli teoreticky zvýšenému riziku hypersenzitivních reakcí třeba zvýšené opatrnosti.

Závažné IAR byly hlášeny u pacientů, u nichž předem existovalo závažné postižení horních cest dýchacích, a proto je třeba konkrétně tyto pacienty i nadále důkladně monitorovat a aplikovat jim infuzi přípravku Aldurazyme v příslušném klinickém zařízení, kde je pohotově dostupné resuscitační vybavení k zvládání naléhavých stavů.

V případě jednotlivé závažné IAR se musí infuze zastavit až do vymizení příznaků a je třeba zvážit symptomatickou léčbu (např. antihistaminiky a antipyretiky/antiflogistiky). Je třeba zvážit přínosy a riziko opětovného podávání přípravku Aldurazyme po závažných IAR. Infuze se může znovu zahájit s rychlostí sníženou na 1/2 – 1/4 rychlosti, při níž se reakce objevila.
V případě rekurentní středně závažné IAR nebo opětovného nasazení léčby po jednotlivé závažné IAR má být zvážena premedikace (antihistaminiky a antipyretiky/protizánětlivými léky a/nebo kortikosteroidy) a snížení rychlosti infuze na 1/2 – 1/4 rychlosti, při níž se předchozí reakce objevila.
V případě mírné nebo středně závažné IAR je třeba zvážit symptomatickou léčbu (např. antihistaminiky a antipyretiky/antiflogistiky) a/nebo snížení rychlosti infuze na polovinu rychlosti, při níž se reakce objevila.

Jakmile pacient infuzi toleruje, lze dávku zvyšovat až do dosažení schválené dávky.

Imunogenita
Na základě randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie fáze 3 se dá u většiny pacientů očekávat tvorba protilátek typu IgG proti laronidáze, většinou do 3 měsíců od zahájení léčby.

Jako u mnoha léčivých přípravků obsahujících intravenózní proteiny, jsou možné závažné hypersenzitivní reakce alergického typu.
IAR a hypersenzitivní reakce se mohou objevit nezávisle na tvorbě protilátek proti přípravku (ADA).

U pacientů, u kterých se vytvořily protilátky nebo příznaky IAR, má být přípravek Aldurazyme podáván s opatrností (viz body 4.3 a 4.8).

Pacienti léčení přípravkem Aldurazyme musí být pečlivě sledováni a musí být hlášeny všechny případy reakcí souvisejících s infuzí, pozdních reakcí a možných imunologických reakcí. Stav protilátek, včetně protilátek typu IgG, IgE, neutralizačních protilátek pro enzymatickou aktivitu nebo zpětné vychytávání enzymu, má být pravidelně monitorován a hlášen.

V klinických studiích byly IAR obvykle zvládnutelné zpomalením rychlosti infuze a (pre)medikací antihistaminiky a/nebo antipyretiky (paracetamol nebo ibuprofen), což umožňuje pacientovi pokračovat v léčbě.

Pomocné látky
Tento léčivý přípravek obsahuje 30 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 1,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku a podává se nitrožilně v 0,9% roztoku chloridu sodného (viz bod 6.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vzhledem k metabolizaci laronidázy se interakce zprostředkované cytochromem P450 neočekávají.

Přípravek Aldurazyme se nemá podávat současně s chlorochinem nebo prokainem kvůli možnému riziku jejich zásahu do intracelulárního vychytávání laronidázy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Neexistují dostatečné údaje o užití přípravku Aldurazyme u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj (viz bod 5.3). Možné riziko při použití v humánní medicíně není známo. Proto se přípravek Aldurazyme nemá podávat během těhotenství, pokud není tato léčba nezbytná.

Kojení
Laronidáza může být vylučována do mateřského mléka. Protože nejsou dostupná data o vlivu laronidázy na novorozence exponované mateřským mlékem, je doporučováno po dobu léčby přípravkem Aldurazyme kojení přerušit.

Fertilita
Neexistují žádné klinické údaje o účincích laronidázy na fertilitu. Preklinická data neodhalila žádná významná zjištění ohledně nežádoucích účinků (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
Většina souvisejících nežádoucích účinků v klinických studiích byla klasifikována jako reakce související s infuzí (IAR), které se vyskytly u 53 % pacientů ve studii fáze 3 (pacienti léčeni po dobu až 4 let) a u 35 % pacientů ve studii s pacienty mladšími 5 let (až 1 rok léčby). Některé z těchto IAR byly závažné. Během času se počet těchto reakcí snížil. Nejčastějšími nežádoucími účinky léku (NÚ) byly: bolest hlavy, nauzea, bolest břicha, vyrážka, artralgie, bolest zad, bolest v končetině, zrudnutí, pyrexie, reakce v místě podání infuze, zvýšený krevní tlak, snížená saturace kyslíkem, tachykardie a třesavka. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující reakce související s infuzí: cyanóza, hypoxie, tachypnoe, pyrexie, zvracení, zimnice a erytém. Některé z těchto účinků byly závažné.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků
NÚ přípravku Aldurazyme hlášené během klinické studie fáze 3 a jejího prodloužení u celkem 45 pacientů ve věku 5 let a starších zahrnutých do čtyřleté léčby jsou uvedeny níže podle následujících kategorií frekvence: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Z důvodu nízkého počtu pacientů jsou NÚ hlášené u jediného pacienta klasifikovány jako časté.

Třídy orgánových systémů MedDRA	Velmi časté	Časté	Není známo
Poruchy imunitního systému		Anafylaktická reakce	Hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy		Neklid	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Parestezie, závrať	
Srdeční poruchy		Tachykardie	Bradykardie
Cévní poruchy	Zrudnutí	Hypotenze, bledost, periferní chlad	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Respirační tíseň, dušnost, kašel	Cyanóza, hypoxie, tachypnoe, bronchospazmus, respirační zástava, laryngeální edém, respirační selhání, otok faryngu, stridor, obstrukční onemocnění dýchacích cest
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, bolest břicha	Zvracení, průjem	Otoky rtu, otok jazyka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Angioedém, otok tváře, kopřivka, svědění, studený pot, alopecie, hyperhidróza	Erytém, faciální edém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artropatie, artralgie, bolest zad, bolest v končetině	Muskuloskeletální bolest	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, reakce v místě vpichu	Třesavka, pocit horka, pocit chladu, únava, onemocnění podobající se chřipce, bolest v místě injekce	Extravazace, periferní edém
Vyšetření		Zvýšená tělesná teplota, saturace kyslíkem snížená	Lékově specifická protilátka, neutralizační protilátky, zvýšený krevní tlak

* Během klinických studií a po uvedení přípravku na trh zahrnovaly reakce v místě infuze/injekce zejména: otok, erytém, edém, diskomfort, kopřivku, bledost, makulu a zteplání.

U jednoho pacienta s preexistujícím postižením dýchacích cest se tři hodiny po zahájení infuze (v 62. týdnu léčby) rozvinula závažná reakce, která zahrnovala urtikarii a obstrukci dýchacích cest, vyžadující tracheostomii. U tohoto pacienta byl pozitivní test na IgE.
Kromě toho byly u několika pacientů s preexistujícím závažným postižením horních cest dýchacích a plic souvisejících s MPS I zaznamenány závažné reakce včetně bronchospazmu, zástavy dýchání a otoku tváře (viz bod 4.4).

Pediatrická populace
Nežádoucí účinky (NÚ) přípravku Aldurazyme hlášené během studie fáze 2 u celkového počtu 20 pacientů mladších 5 let, většinou se závažným fenotypem, léčených po dobu 12 měsíců, jsou uvedeny níže. Jednalo se o mírné až středně závažné NÚ.

MedDRA Třídy orgánových systémů	MedDRA Upřednostňovaný název	Frekvence
Srdeční poruchy	tachykardie	velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie	velmi časté
	třesavka	velmi časté
Vyšetření	zvýšený krevní tlak	velmi časté
	snížená saturace kyslíkem	velmi časté

Ve studii fáze 4 obdrželo 33 pacientů s MPS I jeden ze čtyř dávkových režimů: 100 U/kg intravenózně každý týden (doporučená dávka), 200 U/kg intravenózně každý týden, 200 U/kg intravenózně každé 2 týdny nebo 300 U/kg intravenózně každé 2 týdny. Skupina s doporučenou dávkou měla nejnižší počet pacientů, u kterých byly zaznamenány NÚ a IAR. Typ IAR odpovídal těm, které byly pozorovány v jiných klinických studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunogenita

Téměř u všech pacientů se objevily protilátky typu IgG proti laronidáze. U většiny pacientů došlo do 3 měsíců od zahájení léčby k sérokonverzi; i když k sérokonverzi u pacientů mladších 5 let se závažnějším fenotypem došlo většinou do 1 měsíce (průměr 26 dní vs 45 dní u pacientů ve věku 5 let a starších). Na konci klinické studie fáze 3 (nebo v době předčasného ukončení účasti ve studii) nebyly u 13 ze 45 pacientů protilátky detekovatelné testem radioimunoprecipitace (RIP), včetně tří pacientů, u kterých k sérokonverzi nikdy nedošlo. Pacienti s nízkou hladinou nebo s žádnými protilátkami vykázali výrazný pokles hladiny GAG v moči, zatímco pacienti s vysokými titry protilátek vykazovali rozličné snížení GAG v moči. Kromě toho byly vyšší titry ADA pozorovány také v MPS I registru pacientů se závažnou formou onemocnění. Pacienti s trvale vysokými titry ADA měli tendenci k menšímu poklesu hladiny GAG v moči.

V klinických studiích fáze 2 a 3 byla u 60 pacientů testována neutralizační aktivita in vitro. U čtyř pacientů (tři ve studii fáze 3 a jeden ve studii fáze 2) se in vitro objevila hraniční až nízká inhibice enzymatické aktivity laronidázy, neukázalo se však, že by měla dopad na klinickou účinnost a/nebo na snížení hodnot GAG v moči.

U pacientů s klinickým zhoršením je třeba zvážit stanovení hladiny GAG v moči, ADA a neutralizačních protilátek.

Přítomnost protilátek byla nebyla konzistentně spojena s výskytem IAR, i když se nástup IAR typicky časově shodoval s tvorbou protilátek typu IgG. Klinické a observační studie ukazují, že pouze malý počet pacientů byl pozitivně testován na protilátky typu IgE. Tvorba protilátek typu IgE může být spojena s hypersenzitivitou nebo anafylaktickými reakcemi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V

4.9 Předávkování

Nesprávné podávání laronidázy (předávkování a/nebo vyšší než doporučená rychlost infuze) může být spojeno s nežádoucími účinky. Příliš rychlé podání laronidázy může způsobit nauzeu, bolest břicha, bolest hlavy, závrať a dyspnoe.

V takových situacích a v závislosti na klinickém stavu pacienta má být infuze okamžitě zastavena nebo rychlost infuze zpomalena. Pokud je to z lékařského hlediska vhodné, může být indikována další intervence.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Enzymy.
ATC kód: A16AB05.

Onemocnění MPS I
Poruchy ukládání mukopolysacharidů jsou způsobeny deficitem specifických lysozomálních enzymů potřebných pro katabolismus glykosaminoglykanů (GAG). MPS I je heterogenní a multisystémové onemocnění charakterizované deficitem α-L-iduronidázy, lysozomální hydrolázy, která katalyzuje hydrolýzu terminálních α-L-iduronických zbytků dermatansulfátů a heparansulfátů. Redukovaná nebo chybějící aktivita α-L-iduronidázy vede k akumulaci glykosaminoglykanů, dermatansulfátů a heparansulfátů v mnoha druzích buněk a tkání.

Mechanismus účinku
Cílem enzymové substituční terapie je dosáhnout takové úrovně enzymatické aktivity, která postačuje k hydrolýze akumulovaných substrátů a zabrání jejich dalšímu hromadění. Po intravenózní infuzi je laronidáza z cirkulace rychle odstraněna a vychytána buňkami do lysozomů; nejpravděpodobněji přes receptory pro mannoso-6 fosfát.

Purifikovaná laronidáza je glykoprotein s molekulární hmotností přibližně 83 kD. Laronidáza je po sestřihu na N konci složena z 628 aminokyselin. Molekula obsahuje 6 N-vázaných oligosacharidových modifikačních míst.

Klinická účinnost a bezpečnost
Tři klinické studie s přípravkem Aldurazyme byly zaměřeny na vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti. Jedna klinická studie byla zaměřena zejména na zhodnocení účinku přípravku Aldurazyme na systémové manifestace MPS I, jako je nízká vytrvalost, restrikční plicní onemocnění, obstrukce horních dýchacích cest, omezená pohyblivost kloubů, hepatomegalie a poruchy zraku. Jedna studie hodnotila zejména bezpečnost a farmakokinetiku přípravku Aldurazyme u pacientů mladších pěti let, zahrnovala však rovněž některá měření účinnosti. Třetí studie byla provedena za účelem zhodnocení farmakodynamiky a bezpečnosti rozdílných dávkových režimů přípravku Aldurazyme.
Zatím neexistují klinická data demonstrující jakoukoli prospěšnost laronidázy v léčbě neurologických manifestací choroby.

Bezpečnost a účinnost přípravku Aldurazyme byla testována v randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované klinické studii fáze 3 u 45 pacientů ve věku od 6 do 43 let. Přestože byli zařazeni pacienti reprezentující celé spektrum projevů nemoci, většina z nich se nacházela ve středně pokročilém stadiu a pouze u jednoho pacienta byla choroba závažnější. Zařazeni byli pacienti s usilovnou vitální kapacitou plic (FVC) menší než 80 % předpokládané hodnoty a kteří byli schopni stát po dobu 6 minut a ujít 5 metrů. Pacienti dostávali buď 100 U/kg přípravku Aldurazyme nebo placebo každý týden celkem po dobu 26 týdnů. Primárními cílovými parametry účinnosti byly procentuální změny předpokládané normální FVC a absolutní vzdálenost, kterou pacienti ušli v šestiminutovém testu chůze (6MWT). Všichni pacienti byli později zařazeni do otevřené rozšířené studie, kde všichni dostávali 100 U/kg přípravku Aldurazyme každý týden po dobu dalších 3,5 let (182 týdnů).

Po 26 týdnech terapie pacienti léčení přípravkem Aldurazyme zaznamenali zlepšení dechové funkce a schopnosti chůze v porovnání s placebem, jak je uvedeno níže.

	Fáze 3, 26 týdnů léčby srovnání s placebem			
			Hodnota p	Interval spolehlivosti (95 %)
Odhadované procento	průměr	5,6	-	

FVC (procentuální stupeň)	medián	3,0	0,009	0,9 – 8,6
6MWT (metry)	průměr	38,1	-	
	medián	38,5	0,066	-2,0 – 79,0

Otevřená rozšířená studie vykázala zlepšení a/nebo udržení těchto účinků až po dobu 208 týdnů ve skupinách Aldurazyme/Aldurazyme a po dobu 182 týdnů ve skupinách Placebo/Aldurazyme, jak je ukázáno v níže uvedené tabulce.

	Aldurazyme/Aldurazyme	**Placebo/Aldurazyme**
	po 208 týdnech	po 182 týdnech
Průměrná změna oproti výchozím hodnotám před léčbou		
Odhadované procento FVC (%)[1]	- 1,2	- 3,3
6 MWT (metry)	+ 39,2	+ 19,4
Index apnoe/hypopnoe (AHI)	- 4,0	- 4,8
Rozsah pohybu ramenního kloubu (stupně)	+ 13,1	+ 18,3
Index nepružnosti CHAQ/HAQ [2]	- 0,43	- 0,26

[1] Pokles odhadovaného procenta FVC není klinicky významný v tomto časovém úseku a absolutní objem plic i nadále rostl souměrně s výškou u rostoucích dětských pacientů.
[2] Obě skupiny překročily minimální klinicky významný rozdíl (-0,24)

Z 26 pacientů s abnormálním objemem jater před zahájením léčby bylo u 22 (85 %) na konci studie dosaženo normální velikosti jater. Došlo k rychlému snížení GAG vylučovaných močí (µg/mg kreatininu) během prvních 4 týdnů, což bylo během zbývající doby studie udrženo. Hladiny GAG v moči poklesly o 77 % ve skupině Placebo/Aldurazyme a o 66 % ve skupině Aldurazyme/Aldurazyme; na konci studie dosáhla jedna třetina pacientů (15 z 45) normálních hladin GAG v moči.

Pro určení heterogenity projevu nemoci u všech pacientů pomocí složeného cílového parametru, který shrnoval klinicky významné změny napříč pěti proměnnými účinnosti (procento odhadovaného normálu FVC, vzdálenosti 6MWT, rozsah pohybu ramenního kloubu, AHI a ostrosti vidění), spočívala celková odezva ve zlepšení u 26 pacientů (58 %), žádná odezva nenastala u 10 pacientů (22 %) a ke zhoršení došlo u 9 pacientů (20 %).

Byla provedena otevřená jednoroční klinická studie fáze 2, která hodnotila zejména bezpečnost a farmakokinetiku přípravku Aldurazyme u 20 pacientů mladších 5 let v době zařazení do studie (16 pacientů se závažným fenotypem a 4 pacienti se středně závažným fenotypem). Tito pacienti dostávali jednou týdně infuzi přípravku Aldurazyme 100 U/kg po celkovou dobu 52 týdnů. U 4 pacientů došlo ke zvýšení dávky na 200 U/kg během posledních 26 týdnů, protože měli zvýšené hladiny GAG v moči ve 22. týdnu.
Osmnáct pacientů studii dokončilo. Aldurazyme byl v obou dávkách dobře snášen. Průměrné hladiny GAG v moči poklesly o 50 % ve 13. týdnu a na konci studie byly snížené o 61 %. Při dokončení studie vykázali všichni pacienti zmenšení velikosti jater a 50 % (9/18) mělo normální velikost jater. Podíl pacientů s hypertrofií levé komory poklesl z 53 % (10/19) na 17 % (3/18), a průměrná hmota levé komory se znormalizovala v poměru k tělesnému povrchu poklesem o 0,9 Z-skóre (n=17). Několik pacientů vykázalo výškový nárůst (n=7) a nárůst váhy (n=3) ve věkovém Z-skóre. Mladší pacienti se závažným fenotypem (< 2,5 roku) a všichni 4 pacienti se středně závažným fenotypem vykázali normální tempo mentálního rozvoje, zatímco starší pacienti se závažným fenotypem vykázali omezený nebo žádný rozvoj poznávacích schopností.

Pro zhodnocení farmakodynamického účinku na hladiny GAG v moči, objem jater a šestiminutový test chůze (6MWT) u různých dávkových režimů přípravku Aldurazyme byla provedena studie fáze 4. V této 26 týdnů trvající otevřené studii dostalo 33 pacientů s MPS I jeden ze čtyř dávkových režimů přípravku Aldurazyme: 100 U/kg intravenózně každý týden (doporučená dávka), 200 U/kg intravenózně každý týden, 200 U/kg intravenózně každé 2 týdny nebo 300 U/kg intravenózně každé 2 týdny. Neprokázala se žádná výhoda vyššího dávkování oproti doporučené dávce. Režim podání

200 U/kg intravenózně jednou za dva týdny může být přijatelnou alternativou pro pacienty, kteří mají obtíže přijímat infuzi každý týden. Neexistují však důkazy, že by dlouhodobá klinická účinnost těchto dvou dávkových režimů byla rovnocenná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti byly měřeny po intravenózním podání laronidázy v dávce 100 U/kg tělesné váhy 240 minut trvající infuzí v 1., 12. a 26. týdnu.

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

Hodnoty C_{max} rostly s časem. Pokles distribučního objemu s pokračováním léčby pravděpodobně souvisel s tvorbou protilátek a/nebo zmenšeným jaterním objemem.
Farmakokinetický profil u pacientů mladších 5 let se podobal profilu starších a méně postižených pacientů.

Laronidáza je protein, a proto se dá očekávat, že bude metabolicky degradována hydrolýzou peptidázami. Nepředpokládá se tedy, že by zhoršená jaterní funkce klinicky významně ovlivnila farmakokinetiku laronidázy. Renální eliminace laronidázy představuje minoritní podíl vymizení (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jediném podání, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Neočekává se genotoxický a kancerogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky:
3 roky

Zředěné roztoky:
Z mikrobiologického hlediska bezpečnosti má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba uchovávání přípravku po naředění nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění proběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml koncentrátu pro přípravu roztoku v injekční lahvičce (sklo typu I) se zátkou (silikonizovaný chlorbutyl-kaučuk) a objímkou (aluminium) s flip-off uzávěrem (polypropylen).

Velikosti balení: 1, 10 a 25 injekčních lahviček.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jedna injekční lahvička přípravku Aldurazyme je určena pouze k jednorázovému použití. Koncentrát pro infuzní roztok se zředí roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro infuzi za použití aseptického postupu. Doporučuje se podat pacientovi naředěný roztok přípravku Aldurazyme infuzní soupravou vybavenou 0,2 µm filtrem.

Přípravek Aldurazyme 100 IU/ml koncentrát pro infuzní roztok rekonstituovaný v 0,9% roztoku chloridu sodného má osmolalitu 415 – 505 mosmol/kg a pH 5,2 – 5,9.

Příprava infuze přípravku Aldurazyme (Používejte aseptickou techniku)

- Určete počet injekčních lahviček, které se mají použít ke zředění, individuálně na základě pacientovy tělesné hmotnosti. Vyjměte tyto injekční lahvičky z chladničky přibližně 20 minut předem, aby mohly dosáhnout pokojové teploty (do 30 °C).
- Před ředěním vizuálně zkontrolujte každou injekční lahvičku, zda neobsahuje částice či nemá nežádoucí zbarvení. Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok má být prostý jakýchkoli viditelných volných částic. Nepoužívejte injekční lahvičky, které obsahují částice nebo roztok jiné barvy.
- Určete celkový objem infuze na základě pacientovy tělesné hmotnosti, buď 100 ml (je-li tělesná hmotnost menší nebo rovna 20 kg) nebo 250 ml (při tělesné hmotnosti nad 20 kg) roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro infuzi.
- Z infuzního vaku odeberte a zlikvidujte takové objemové množství roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), které bude stejné jako celkový objem přidaného přípravku Aldurazyme.
- Odeberte požadovaný objem přípravku Aldurazyme z injekčních lahviček a objemy smíchejte.
- Smíchaný objem přípravku Aldurazyme pak přidejte k infuznímu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
- Roztok pro infuzi jemně promíchejte.
- Před použitím opět vizuálně zkontrolujte roztok, zda neobsahuje částice. Použit může být jen bezbarvý roztok, prostý viditelných částic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/03/253/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. června 2003
Datum posledního prodloužení registrace: 10. června 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání pravidelně PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Klíčové prvky dalších opatření k minimalizaci rizik
Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) zajistí, aby v každém členském státě, kde je laronidáza uváděna na trh a/nebo schválena pro domácí infuzi, byla všem zdravotnickým pracovníkům (HCP), u nichž se očekává, že budou laronidázu předepisovat, vydávat a podávat, poskytnuta následující edukační příručka distribuovaná v souladu s místními požadavky/národním zdravotnickým systémem.

- Průvodce domácí infuzí pro zdravotnické pracovníky (HCP)

Dále bude pacientům/pečovatelům distribuována následující edukační příručka jejich ošetřujícím/předepisujícím lékařem, který materiál obdržel od MAH:

- Průvodce domácí infuzí pro pacienta/pečovatele včetně infuzního deníku

Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky: Průvodce domácí infuzí pro zdravotnické pracovníky (HCP)
Příručka pro zdravotnické pracovníky (HCP) obsahuje následující klíčové informace o bezpečnosti na podporu zdravotnických pracovníků (HCP) při léčbě pacientů, kteří dostávají laronidázu v domácím prostředí.

Informace pro zdravotnické pracovníky (HCP) předepisující laronidázu:

- Kritéria pro stanovení způsobilosti pro domácí infuzi.
- Požadavky a organizace domácí infuze včetně vybavení, premedikace a pohotovostního

ošetření.

Informace pro zdravotnické pracovníky (HCP) podávající laronidázu:

- Vyšetření zdravotního stavu pacienta před podáním domácí infuze.
- Požadavky a organizace domácí infuze včetně vybavení, premedikace a pohotovostního ošetření.
- Podrobnosti o přípravě a podávání laronidázy včetně všech kroků přípravy, rekonstituce, ředění a podávání.
- Informace o známkách a příznacích souvisejících s reakcemi spojenými s podáním infuze a doporučená opatření pro zvládání nežádoucích účinků léčiva (ADR) v případě jejich výskytu.

Edukační materiál pro pacienta: Průvodce domácí infuzí pro pacienta/pečovatele včetně infuzního deníku
Příručka pro pacienta/pečovatele obsahuje následující klíčové informace o bezpečnosti:

- Informace o riziku hypersenzitivních reakcí včetně známek a příznaků hypersenzitivity a doporučených opatření v případě jejich výskytu.
- Infuzní deník, který lze použít k zaznamenávání infuzí a k dokumentaci všech reakcí spojených s podáním infuze (IARs), včetně hypersenzitivních reakcí alergického typu před, během nebo po infuzi.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL (1 INJEKČNÍ LAHVIČKA, 10 INJEKČNÍCH LAHVIČEK, 25 INJEKČNÍCH LAHVIČEK)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aldurazyme 100 U/ml koncentrát pro infuzní roztok
laronidáza

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml obsahuje 100 U laronidázy.
Jedna 5 ml injekční lahvička obsahuje 500 U laronidázy.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:
chlorid sodný,
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného,
polysorbát 80,
voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička koncentrátu pro infuzní roztok
10 injekčních lahviček koncentrátu pro infuzní roztok
25 injekčních lahviček koncentrátu pro infuzní roztok

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze k jednorázovému použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechen nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci:
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/253/001 1 injekční lahvička
EU/1/03/253/002 10 injekčních lahviček
EU/1/03/253/003 25 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Aldurazyme 100 U/ml koncentrát pro infuzní roztok
laronidáza
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

Uchovávejte při 2 °C – 8 °C.

Sanofi B.V. - Nizozemsko

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Aldurazyme 100 U/ml koncentrát pro infuzní roztok
laronidáza

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Aldurazyme a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Aldurazyme podán
3. Jak se přípravek Aldurazyme podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Aldurazyme uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Aldurazyme a k čemu se používá

Přípravek Aldurazyme se používá k léčbě pacientů s onemocněním MPS I (Mukopolysacharidosa I). Podává se k léčbě příznaků nemoci, které nejsou neurologického charakteru.

Lidé s onemocněním MPS I mají buď nízkou, nebo žádnou hladinu enzymu nazývaného α-L-iduronidáza, který štěpí specifické látky (glykosaminoglykany) v těle. Důsledkem toho je, že tyto látky nejsou degradovány a zpracovány tak, jak mají být. Hromadí se v mnoha tkáních, což způsobuje příznaky onemocnění MPS I.

Přípravek Aldurazyme je umělý enzym, nazývaný laronidáza. Tento enzym může nahradit přirozený enzym, který při onemocnění MPS I chybí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Aldurazyme podán

Přípravek Aldurazyme Vám nemá být podán
Jestliže jste alergický(á) na laronidázu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku Aldurazyme se poraďte se svým lékařem.
Okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud léčba přípravkem Aldurazyme způsobuje:
- Alergickou reakci, včetně anafylaxe (závažná alergická reakce) – viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“. Některé z těchto reakcí mohou být život ohrožující. Příznaky mohou zahrnovat respirační selhání/tíži (neschopnost plic správně fungovat), stridor (hvízdavý zvuk při dýchání) a jiné poruchy způsobené ztížením průchodnosti dýchacích cest, zrychlené dýchání, nadměrné stahy svalů dýchacích cest způsobující dýchací potíže (bronchospasmus), nedostatek kyslíku v tělesných tkáních (hypoxie), nízký krevní tlak, pomalý srdeční tep nebo svědivou vyrážku (kopřivku).
- Reakce spojené s podáním infuze, např. jakýkoli nežádoucí účinek, který se vyskytne během podávání infuze nebo se objeví do konce dne, kdy byla infuze podána, příznaky viz bod 4 “Možné nežádoucí účinky” níže.

Jestliže se tyto reakce objeví, má být infuze přípravku Aldurazyme okamžitě zastavena a Váš lékař zahájí vhodnou léčbu.
Tyto reakce mohou být obzvláště závažné, pokud trpíte obstrukcí horních cest dýchacích související s MPS I.
Mohou Vám být podány i další léky, které pomáhají předcházet reakcím alergického typu, jako jsou antihistaminika, přípravky ke snížení horečky (např. paracetamol) a/nebo kortikosteroidy.
Váš lékař rovněž rozhodne, zda můžete pokračovat v léčbě přípravkem Aldurazyme.

Další léčivé přípravky a přípravek Aldurazyme
Informujte svého lékaře, pokud užíváte léčivé přípravky obsahující chlorochin nebo prokain, neboť tyto přípravky mohou účinek přípravku Aldurazyme snižovat.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Těhotenství, kojení a plodnost
S podáváním přípravku Aldurazyme těhotným ženám nejsou dostatečné zkušenosti. Přípravek Vám během těhotenství nemá být podáván, pokud to není jednoznačně nezbytné.
Není známo, zda se přípravek Aldurazyme vylučuje do mateřského mléka. Doporučuje se proto během léčby přípravkem Aldurazyme přestat kojit.
O účinku přípravku Aldurazyme na plodnost nejsou k dispozici žádné údaje.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Vliv na schopnost řídit motorová vozidla a ovládat stroje nebyl studován.

Přípravek Aldurazyme obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje 30 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 1,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Aldurazyme podává

Návod k použití – ředění a podávání
Koncentrát pro infuzní roztok se musí před podáním zředit a slouží k nitrožilnímu podání (viz informace pro zdravotnické odborníky).
Podání přípravku Aldurazyme se má provádět jen v příslušném klinickém zařízení, kde je pohotově dostupné resuscitační vybavení k zvládání naléhavých stavů.

Domácí infuze
Lékař může zvážit podání domácí infuze přípravku Aldurazyme, pokud je to bezpečné a vhodné. Pokud se u Vás během infuze přípravku Aldurazyme vyskytne nežádoucí účinek, může osoba, která Vám bude domácí infuzi podávat, infuzi zastavit a zahájit vhodnou léčbu.

Dávkování
Doporučená dávka přípravku Aldurazyme je 100 U/kg tělesné hmotnosti podávaná jednou týdně formou intravenózní infuze. Počáteční rychlost 2 U/kg/h se může postupně zvyšovat každých 15 minut, podle tolerance, až na 43 U/kg/h. Celkový objem má být podán přibližně v průběhu 3–4 hodin.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Jestliže vynecháte infuzi přípravku Aldurazyme
Jestliže jste zapomněl(a) na infuzi přípravku Aldurazyme, kontaktujte, prosím, svého lékaře.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Aldurazyme, než je třeba
Pokud je podaná dávka přípravku Aldurazyme příliš vysoká nebo je infuze příliš rychlá, mohou se objevit nežádoucí účinky. Příliš rychlá infuze přípravku Aldurazyme může způsobit pocit na zvracení, bolest břicha, bolest hlavy, závrať a potíže s dýcháním (dušnost). V takových situacích se má infuze okamžitě zastavit nebo rychlost infuze zpomalit. Váš lékař rozhodne, zda je nutný další zásah.
Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky byly pozorovány hlavně u pacientů při podání léku nebo krátce poté (reakce spojené s infuzí). Pokud se u Vás vyskytnou takovéto reakce, **okamžitě se obraťte na svého lékaře.** Počet těchto reakcí klesal s dobou užívání přípravku Aldurazyme. Většina těchto reakcí je mírné až střední intenzity. Byly však také pozorovány případy závažných systémových alergických reakcí (anafylaktických reakcí), a to do tří hodin po podání infuze přípravku Aldurazyme. Některé tyto reakce byly životu nebezpečné. Šlo například o extrémní případy ztíženého dýchání, otoku hrdla, nízkého krevního tlaku a nízké hladiny kyslíku v těle pacienta. U několika pacientů, u kterých se dříve vyskytly závažné problémy s horními cestami dýchacími a plícemi související s MPS I, se vyskytly závažné reakce jako bronchospazmus (zúžení dýchacích cest), zástava dechu a otok obličeje. Frekvence výskytu bronchospazmu a zástavy dechu není známa. Závažné alergické reakce (anafylaktické reakce) a otoky obličeje jsou časté a mohou se projevit až u 1 pacienta z 10.

Mezi velmi časté reakce (mohou se vyskytnout u více než 1 pacienta z 10), které nebyly považovány za závažné, patří:
- bolest hlavy
- pocit na zvracení
- bolest břicha
- vyrážka
- onemocnění kloubů
- bolest kloubů
- bolest zad
- bolest paží a nohou
- zrudnutí
- horečka, třesavka
- zvýšená srdeční frekvence
- zvýšený krevní tlak
- reakce v místě infuze jako otok, zarudnutí, hromadění tekutin, nepříjemný pocit, svědivá vyrážka, bledá kůže, změna zbarvení kůže nebo pocit tepla

<u>Další nežádoucí účinky byly následující:</u>

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)
- zvýšená tělesná teplota
- brnění
- závrať
- kašel
- potíže s dýcháním
- zvracení
- průjem

- rychlý otok pod kůží v oblastech jako je obličej, hrdlo, paže a nohy, který může být život ohrožující, pokud otok hrdla blokuje dýchací cesty
- kopřivka
- svědění
- vypadávání vlasů
- studený pot, nadměrné pocení
- bolest svalů
- bledost
- studené ruce nebo nohy
- pocit horka, pocit chladu
- únava
- onemocnění podobné chřipce
- bolest v místě vpichu
- neklid

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
- alergická reakce (přecitlivělost)
- abnormální zpomalení srdeční frekvence
- zvýšený nebo abnormálně vysoký krevní tlak
- otok hrtanu
- namodralé zbarvení kůže (způsobené nižší hladinou kyslíku v krvi)
- rychlé dýchání
- zarudnutí kůže
- únik léku do tkání v okolí místa vpichu, kde může způsobovat poškození
- neschopnost plic správně fungovat (respirační selhání)
- otok hrdla
- hvízdavý zvuk při dýchání
- ztížení průchodnosti dýchacích cest způsobující potíže s dýcháním
- otok rtů
- otok jazyka
- otok zejména kotníků a nohou v důsledku zadržování tekutin
- specifická protilátka, krevní bílkovina tvořená jako odpověď na podání léku
- protilátka, která působí proti účinku léku

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Aldurazyme uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento přípravek Vám nesmí být podán po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za písmeny EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky:
Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Aldurazyme obsahuje

- Léčivou látkou je laronidáza. Jeden ml roztoku v injekční lahvičce obsahuje 100 U laronidázy. Jedna injekční lahvička o obsahu 5 ml obsahuje 500 U laronidázy.
- Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80, voda pro injekci.

Jak přípravek Aldurazyme vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Aldurazyme je dodáván jako koncentrát pro infuzní roztok. Roztok je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až bledě žlutý.

Velikost balení: 1, 10 a 25 injekčních lahviček v krabičce. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci
Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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 AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky, týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Jedna injekční lahvička přípravku Aldurazyme je určena jen k jednorázovému použití. Koncentrát pro infuzní roztok se zředí roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro infuzi za použití aseptického postupu. Doporučuje se podat pacientovi naředěný roztok přípravku Aldurazyme infuzní soupravou vybavenou 0,2 µm vestavěným filtrem.

Z mikrobiologického hlediska bezpečnosti má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba uchovávání přípravku po naředění nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Přípravek Aldurazyme nesmí být mísen v jedné infuzi s jinými léčivými přípravky.

Příprava infuze přípravku Aldurazyme (použití aseptického postupu)

- Určete počet injekčních lahviček, které se mají použít ke zředění, individuálně na základě pacientovy tělesné hmotnosti. Vyjměte tyto injekční lahvičky z chladničky přibližně 20 minut předem, aby mohly dosáhnout pokojové teploty (do 30 °C).
- Před ředěním vizuálně zkontrolujte každou injekční lahvičku, zda neobsahuje částice či nemá nežádoucí zbarvení. Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok má být prostý jakýchkoli viditelných volných částic. Nepoužívejte injekční lahvičky, které obsahují částice nebo roztok jiné barvy.
- Určete celkový objem infuze na základě pacientovy tělesné hmotnosti, buď 100 ml (je-li tělesná hmotnost menší nebo rovna 20 kg) nebo 250 ml (při tělesné hmotnosti nad 20 kg) roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro infuzi.
- Z infuzního vaku odeberte a zlikvidujte takové objemové množství roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), které bude stejné, jako celkový objem přidaného přípravku Aldurazyme.
- Odeberte požadovaný objem přípravku Aldurazyme z injekčních lahviček a objemy smíchejte.
- Smíchaný objem přípravku Aldurazyme pak přidejte k roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro infuzi.
- Roztok pro infuzi jemně promíchejte.
- Před použitím opět vizuálně zkontrolujte roztok, zda neobsahuje částice. Použit může být jen bezbarvý roztok, prostý viditelných částic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.