

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda fiolka 5 ml zawiera 500 j. laronidazy.

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

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty lub lekko opalizujący roztwór, bezbarwny do białozółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Dzieci i młodzież

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki dla dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

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

Sposób podawania

Produkt Aldurazyme należy podawać w postaci wlewu dożylnego.

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

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do podania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Aldurazyme mogą wystąpić reakcje związane z infuzją (IAR – *Infusion Associated Reactions*), przez które rozumie się wszelkie reakcje niepożądane występujące podczas infuzji lub przed końcem dnia, w którym przeprowadzono infuzję (patrz punkt 4.8). Niektóre objawy IAR mogą być ciężkie (patrz poniżej).

Pacjentów leczonych produktem leczniczym Aldurazyme należy ściśle monitorować i zgłaszać wszystkie przypadki odczynów poinfuzyjnych, reakcje opóźnione i możliwe reakcje immunologiczne. Należy regularnie monitorować i zgłaszać obecność przeciwciał.

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

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

Na podstawie badań klinicznych trzeciej fazy, u niemal wszystkich pacjentów można się spodziewać powstawania przeciwciał klasy IgG przeciwko laronidazie, na ogół w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Aldurazyme pacjentom, u których wytworzyły się przeciwciała lub wystąpiły objawy IAR (patrz punkty 4.3 i 4.8).

W badaniach klinicznych zwykle udawało się opanować objawy IAR przez zmniejszenie szybkości infuzji oraz przez podanie pacjentowi leków przeciwhistaminowych i/lub przeciwgorączkowych (paracetamolu lub ibuprofenu), umożliwiając w ten sposób dalsze leczenie.

Z uwagi na niewielkie doświadczenie w zakresie wznawiania leczenia po dłuższej przerwie, należy zachować ostrożność wobec teoretycznie zwiększonego ryzyka reakcji nadwrażliwości po przerwaniu leczenia.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów IAR około 60 minut przed pierwszą infuzją produktu leczniczego Aldurazyme lub przed ponownym zastosowaniem po dłuższej przerwie zaleca się podanie leków w premedykacji (leki przeciwhistaminowe i/lub przeciwgorączkowe), Jeśli takie są

wskazania kliniczne, należy rozważyć zastosowanie premedykacji także przed następnymi infuzjami produktu leczniczego Aldurazyme.

W przypadku łagodnych lub umiarkowanych objawów IAR należy rozważyć leczenie lekami przeciwhistaminowymi i paracetamolem lub ibuprofenem i/lub zmniejszenie szybkości infuzji do mniejszej o połowę niż ta, podczas której wystąpiła reakcja.

W przypadku pojedynczych ciężkich objawów IAR należy przerwać infuzję, aż do ustąpienia objawów i rozważyć leczenie lekami przeciwhistaminowymi i paracetamolem lub ibuprofenem. Można ponownie rozpocząć infuzję z szybkością wynoszącą 1/2 – 1/4 szybkości, podczas której wystąpiła reakcja.

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

Tak, jak w przypadku każdego produktu leczniczego podawanego dożylnie zawierającego białko, mogą wystąpić poważne reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. W przypadku wystąpienia takich reakcji zaleca się natychmiastowe przerwanie podawania produktu leczniczego Aldurazyme i wdrożenie właściwego leczenia. Należy przestrzegać aktualnych standardów postępowania w przypadkach nagłych.

Substancje pomocnicze

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

Identyfikowalność

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej	zapalenie stawów, ból grzbietu, ból kończyn	ból układu kostno-mięśniowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, odczyn w miejscu podania	dreszcze, uczucie gorąca, uczucie zimna, zmęczenie, objawy grypopodobne	wynacznienie
Badania diagnostyczne		zwiększenie temperatury ciała, zmniejszenie saturacji	

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

Niemal u wszystkich pacjentów wytworzyły się przeciwciała IgG przeciwko laronidazie. U większości pacjentów serokonwersja wystąpiła w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia; chociaż u pacjentów w wieku poniżej 5 lat z ciężkim fenotypem serokonwersja nastąpiła głównie w ciągu 1 miesiąca (średnio 26 dni w porównaniu do 45 dni u pacjentów w wieku 5 lat i więcej).

Przed zakończeniem badania III fazy (lub po przerwaniu udziału w badaniu) u 13/45 pacjentów (w tym 3 pacjentów bez serokonwersji) w badaniu metodą radioimmunoprecypitacji nie stwierdzono wykrywalnych mian przeciwciał. U pacjentów z zerowym lub małym mianem przeciwciał wykazano wyraźne zmniejszenie stężenia GAG w moczu, natomiast dużym mianom przeciwciał towarzyszyło zmienne zmniejszenie stężenia GAG w moczu. Ponieważ nie stwierdzono stałej korelacji pomiędzy

mianami przeciwciał IgG i wskaźnikami skuteczności klinicznej, nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tego zjawiska.

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

Obecność przeciwciał nie wydaje się być związana z występowaniem reakcji IAR, jednak początek występowania IAR na ogół zbiega się z rozpoczęciem tworzenia przeciwciał. Nie zbadano w pełni występowania przeciwciał IgE.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: enzymy.

Kod ATC: A16AB05.

MPS I

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

Mechanizm działania

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Aldurazyme przeprowadzono trzy badania kliniczne. Jedno badanie kliniczne dotyczyło głównie oceny wpływu produktu leczniczego Aldurazyme na układowe objawy MPS I, zaburzenia wentylacji ze zmniejszeniem wydolności oddechowej, obturację górnych dróg oddechowych, zmniejszenie ruchomości stawów, hepatomegalię i zaburzenia widzenia. W drugim badaniu głównie oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę

produktu leczniczego Aldurazyme u pacjentów młodszych niż 5 lat, badano również skuteczności leczenia. Trzecie badanie miało na celu ocenę farmakodynamiki i bezpieczeństwa różnych schematów dawkowania produktu Aldurazyme. W dotychczasowych badaniach klinicznych nie stwierdzono danych potwierdzających korzystny wpływ na neurologiczne objawy choroby.

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

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

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

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

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	Po 208 tygodniach	Po 182 tygodniach
Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych przed rozpoczęciem leczenia		
Odsetek wartości należnej FVC (%) ¹	- 1,2	- 3,3
6 MWT (metry)	+ 39,2	+ 19,4
Wskaźnik bezdechów i słyconego oddychania (AHI - <i>apnea/hypopnea index</i>)	- 4,0	- 4,8
Zakres ruchu zginania w stawie barkowym (w stopniach)	+ 13,1	+ 18,3
Wskaźnik niepełnosprawności CHAQ/HAQ ²	- 0,43	- 0,26

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Zamknięte fiołki:
3 lata.

Rozpuszczone roztwory:

Z punktu widzenia bezpieczeństwa mikrobiologicznego produkt należy użyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, nie przechowywać go dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C–8°C, o ile rozpuszczanie odbyło się w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkości opakowań: 1, 10 i 25 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Przygotowanie infuzji produktu leczniczego Aldurazyme (należy przestrzegać zasad aseptyki)

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holandia.

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

EU/1/03/253/001-003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 czerwca 2003
Data przedłużenia pozwolenia: 10 czerwca 2008

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

11/2020

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