

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алдуразим, 100 U/ml концентрат за инфузионен разтвор.
Aldurazyme, 100 U/ml concentrate for solution for infusion.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 100 U (приблизително 0.58 mg) ларонидаза (laronidase)
Във всеки флакон от 5 ml се съдържат 500 U ларонидаза (laronidase).

Единицата за активност (U) е определена като хидролиза на един микромол от субстрата (4-MUI) за минута.

Ларонидаза (laronidase) представлява рекомбинантна форма на човешка α -L-идуронидаза и е получена по рекомбинантна ДНК технология с използване на клетъчна култура на бозайникови клетки от яйчник на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO).

За помощните вещества виж Раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.
Бистър до леко опалесциращ и безцветен до бледо жълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

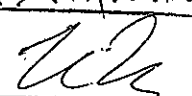
Алдуразим (Aldurazyme) е показан за продължително ензимозаместително лечение при пациенти с потвърдена диагноза на Мукополизахаридоза I (MPS I; α -L-идуронидазен дефицит) за лечение на неврологичните прояви на заболяването (виж раздел 5.1).

4.2 Дозировка и начин на употреба

Лечението с Алдуразим (Aldurazyme) трябва да се извършва под наблюдението на лекар, притежаващ опит в цялостното лечение на пациенти, страдащи от Мукополизахаридоза I (MPS I) или в лечението на други наследствени метаболитни заболявания. Прилагането на Алдуразим (Aldurazyme) трябва да се извършва в подходящи клинични условия, гарантиращи незабавен достъп до реанимационна апаратура при евентуална необходимост от овладяване на спешни медицински състояния.

Препоръчаната схема на дозиране на Алдуразим (Aldurazyme) е 100 U/kg телесна маса, приложени веднъж седмично под формата на интравенозна инфузия. Началната скорост на инфузията от 2 U/kg/h може да се увеличава постепенно през петнадесет минути, ако се понася добре от пациента, до достигане на максимална скорост от 43 U/kg/h. Вливането на целия обем трябва да стане за около 3-4 часа. За информация относно премедикацията виж Раздел 4.4 и за допълнителни указания виж Раздел 6.6.

Безопасността и ефикасността на Алдуразим (Aldurazyme) при деца под 5 годишна възраст и при пациенти над 65 годишна възраст не е установена и за тези пациенти не може да се препоръча схема на дозиране.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-10717/25.04.05	
Лр. N5/19.04.2005	СЛОТЕБМ-В
	



Безопасността и ефикасността на Алдуразим (Aldurazyme) при пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност не е оценявана и за тези пациенти не може да се препоръча схема на дозиране.

4.3 Противопоказания

Тежка свръхчувствителност (например анафилактична реакция) към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества (виж Раздели 4.4 и 4.8).

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Пациентите, лекуващи се с Алдуразим (Aldurazyme), могат да развият свързани с инфузията реакции (СИР), които по дефиниция представляват всякакви нежелани ефекти, възникващи по време на инфузията или до края на деня, в който е приложена инфузията (виж раздел 4.8). Възможно е някои от СИР да имат тежко протичане (виж по-долу).

Пациентите, лекувани с Алдуразим (Aldurazyme), трябва да са под близко наблюдение, като задължително се докладват всички случаи на свързани с инфузията реакции, късни реакции и възможни имунологични реакции. Профилът на антителата трябва редовно да се следи и да се съобщава.

Според данните от клиничното изпитване от Фаза 3, трябва да се очаква почти у всички пациенти да се образуват IgG антитела срещу ларонидаза (laronidase), обикновено до третия месец след започване на лечението.

С особено внимание при прилагането на ларонидаза (laronidase) трябва да се постъпва при пациентите, у които са се образували антитела, както и при онези, които са развили симптоми на СИР (виж раздели 4.3 и 4.8).

Според клинично изпитване от Фаза 3, СИР обикновено са били овладяеми чрез намаляване на скоростта на инфузията и чрез назначаване на пациентите на антихистамини и/или антипиретици (парацетамол или ибупрофен) като премедикация или медикация, което дава възможност на пациентите да продължат лечението.

Малкият опит със случаи на подновяване на лечението след продължителното му прекъсване, налага повишено внимание поради теоретично повишеният риск от появата на реакции на свръхчувствителност.

Препоръчва се при първоначалното прилагане на Алдуразим (Aldurazyme) или при подновяване на лечението с него след продължително прекъсване, приблизително 60 минути преди започване на инфузията на пациентите да се назначава премедикация (с антихистамини и/или антипиретици) с цел да се намали до минимум вероятността от възникване на СИР. При клинични показания, назначаването на премедикация трябва да се обсъди и при следващите инфузии на Алдуразим (Aldurazyme).

В случаите на леки или умерено тежки СИР, трябва да се обсъди назначаване на лечение с парацетамол/ибупрофен и/или намаляване на скоростта на инфузията до половината на тази, при която е възникнала реакцията.

В случаите на еднократна тежка СИР, инфузията трябва да се спре до изчезване на симптомите и трябва да се обсъди лечение с антихистамини и парацетамол/ибупрофен. Инфузията може да бъде подновена с намаляване скоростта на инфузията до $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ от скоростта на инфузията, при която е възникнала реакцията.

В случаите на рецидивирани умерено тежки СИР или при повторно обременяване с антигена след еднократна тежка СИР, трябва да се обсъди назначаване на премедикация (антихистамини и парацетамол/ибупрофен и/или кортикостероиди) и намаляване скоростта на инфузията до $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ от скоростта на инфузията, при която е възникнала предишната реакция.



Както при всички белтъчни продукти за интравенозно приложение са възможни тежки реакции на свръхчувствителност от алергичен тип. При появата на такива реакции се препоръчва незабавно прекратяване на инфузията с Алдуразим (Aldurazyme) и прилагане на съответно медикаментозно лечение. Трябва да се спазват действащите стандарти за спешно лечение.

Не са правени проучвания при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Не са провеждани проучвания върху взаимодействието на този лекарствен продукт с други медикаменти. Въз основа на данните за метаболизма на ларонидаза (laronidase), е малко вероятно той да участва в Цитохром Р450 медирирани взаимодействия.

Алдуразим (Aldurazyme) не трябва да се прилага едновременно с хлорохин или прокаин, поради потенциалния риск от засягане на поемането на ларонидаза (laronidase) от клетката.

4.6 Бременност и кърмене

Няма данни от прилагане на Алдуразим (Aldurazyme) при бременни. Опити с животни не сочат за наличие на директни или индиректни вредни ефекти върху бременността, развитието на ембриона/плода, раждането и върху развитието след раждането (виж раздел 5.3). Не е известен потенциалният риск при хора.

Алдуразим (Aldurazyme) не трябва да се прилага по време на бременност, освен при доказана необходимост. Ларонидаза (laronidase) може да преминава в кърмата. Тъй като няма налични данни от новородени, подложени на въздействието на ларонидаза (laronidase) чрез кърмата, се препоръчва кърменето да се спре по време на лечението с Алдуразим (Aldurazyme).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са правени проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции (НЛР) към Алдуразим (Aldurazyme), за които се съобщава по време на клиничното изпитване от Фаза 3 върху общо 45 пациента, лекувани за период до 12 месеца са изброени в таблицата по-долу групирани по системи. НЛР са представени като процентът пациенти, при които е възникнала дадената НЛР, а абсолютният брой на пациентите е в скоби. Почти всички НЛР са били леки до умерени по тежест.

Засягане на опорнодвигателния апарат	Артропатия	11% (5пац.)
	Артралгия	9% (4 пац.)
Засягане на стомашно-чревния тракт	Коремна болка	7% (3 пац.)
Общи (системни) реакции на организма	Болки в гърба	7% (3 пац.)
Засягане на централната и периферната нервна система	Главоболие	7% (3 пац.)
Засягане на кожата и кожните придатъци	Обрив	9% (4 пац.)
Съдови (екстракардиални) нарушения	Зачервяване на лицето	13% (6 пац.)

При приблизително 32% от тези пациенти са настъпили свързани с инфузията реакции. С течение на времето техният брой намалява. Преобладаващият брой СИР са леки по тежест, като най-често срещани са реакциите на зачервяване на лицето и главоболие. При един единствен пациент с предходно заболяване на дихателните пътища е наблюдавана тежка реакция, възникнала на третия час от началото на вливането (на 62-та седмица от курса на лечение), с прояви на уртикария и обструкция на дихателните пътища, наложили трахеотомия.



Трима от пациентите са развили ангиоедем в рамките на клиничните изпитвания от Фаза 1 и 2.

Почти у всички пациенти в клиничното изпитване от Фаза 3 са се развили IgG антитела срещу ларонидаза (laronidase), поради което при болшинството от лекуваните пациенти следва да се очаква сероконверсия. Всички серопозитивни пациенти са изследвани за ин-витро неутрализиращ ефект. При трима от тях е установена гранична инхибиторна активност на ин-витро неутрализация, която не оказва явен ефект върху клиничната ефективност. При двама пациенти, които в началото са развили IgG антитела срещу ларонидаза (laronidase), след общо 12 месечно лечение с Алдуразим (Aldurazyme), вече не са откривани такива IgG антитела. Изглежда, че наличието на антитела не е свързано с честотата на СИР. Тъй като обаче самото заболяване се среща рядко, а също и поради ограничения за сега опит, ефектът от образуването на антитела върху безопасността и ефикасността от лечението не е напълно изяснен към настоящия момент. Появата на IgE антитела не е напълно проучена.

4.9 Предозиране

Не се съобщават случаи на предозиране на препарата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Храносмилателна система и метаболизъм - ензими.
АТС код: A16AB05.

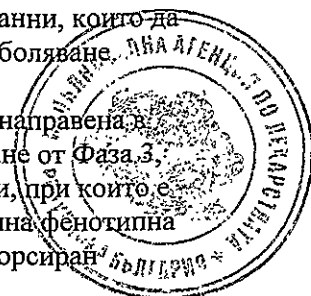
Заболяванията с натрупване на мукополизахариди се причиняват от дефицита на специфични лизозомни ензими, необходими за катаболизма на глюкозаминогликаните (ГАГ). Мукополизахаридоза I (MPS I) е хетерогенно и засягащо множество системи заболяване, което се характеризира с дефицит на α -L-идуруонидаза, която е лизозомна хидролаза, катализираща хидролизата на терминалните α -L-идурунови сегменти на дерматан сулфата и на хепаран сулфата. Намалената или липсваща α -L-идуруонидазна активност води до натрупването на ГАГ, дерматан сулфат и хепаран сулфат в множество различни видове клетки и тъкани.

Принципът на ензим-заместващата терапия е ензимната активност да се възстанови до ниво, осигуряващо задоволителна хидролиза на натрупания субстрат и предотвратяване на последващото му натрупване. След интравенозна инфузия, ларонидаза (laronidase) бързо напуска циркулиращата кръв и се поема от клетките в лизозомите, най-вероятно чрез манозо-6-фосфатните рецептори.

Пречистената ларонидаза (laronidase) е гликопротеин с молекулна маса от приблизително 83 kD. Ларонидаза (laronidase) е изградена от 628 аминокиселини, след изрязване на N-крайния участък. Молекулата ѝ съдържа 6 места за N-свързано олиголигозахаридно модифициране.

Двете клинични изпитвания, проведени с Алдуразим (Aldurazyme), са били съсредоточени главно към оценката на системните прояви на Мукополизахаридоза I (MPS I), като например хепатомегалията, скованост на ставите, рестриктивната белодробна болест, обструкцията на горните дихателни пътища и очни заболявания. До сега не съществуват клинични данни, които да доказват наличието на благоприятен ефект върху неврологичните прояви на това заболяване.

Оценка на безопасността и ефикасността на лечението с Алдуразим (Aldurazyme) е направена в рамките на рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано клинично изпитване от Фаза 3, включващо 45 пациента на възраст от 6 до 43 години. Въпреки че участват пациенти, при които е налице пълната гама от клинични прояви, болшинството от пациентите са с междинна фенотипна проява, а само един от тях е с тежко проявен фенотип. Пациентите са включени с форсиран



витален капацитет (ФВК) под 80% от теоретичната стойност за ръста им, способни да стоят прави в продължение на 6 минути и да извървяват разстояние от 5 метра.

На пациентите е прилаган или Алдуразим (Aldurazyme) в доза от 100 U/kg, или плацебо, веднъж седмично, в продължение на 26 седмици. Първичните критерии за ефикасност са промените, изразени като процент от теоретично изчислената нормална стойност за здрави лица на форсирания витален капацитет (ФВК), и също разстоянието в абсолютна стойност, изминато в тест за 6-минутно ходене. Впоследствие всички пациенти се включиха в последващо отворено изпитване, като при всички беше прилаган Алдуразим (Aldurazyme) в доза 100 U/kg веднъж седмично.

След 26-седмично лечение сред пациентите, лекувани с Алдуразим (Aldurazyme), се наблюдава подобрене на белодробната функция със средно 5,9 процентни единици, измерени като промяна на процента от теоретичния ФВК в сравнение с плацебо. По отношение на способността за ходене, количествено определена по 6-минутния тест с ходене (6МТХ), при лекуваните се наблюдава подобрене от средно 38,1 m в сравнение с плацебо групата.

След 50-седмично лечение в последващото отворено изпитване, подобрието по отношение на ФВК се задържа. Способността за ходене показва допълнително подобрене, с промяна спрямо изходното ниво от средно 42,9 m определена по теста за 6-минутно ходене.

	Фаза 3, 26 седмично лечение В сравнение с плацебо групата				Последващо Фаза 3, общо 50 седмично лечение В сравнение с изходните стойности			
			р- критерий	Интервал на достоверност (95%)			р- критерий	Интервал на достоверност (95%)
ФВК (процентни единици)	средно	5,9	-		средно	5,9	0,003	2,52 - 9,28
	медиана	3,0	0,016	0,8 - 9,2	медиана	3,4		
6 МТХ (метри)	средно	38,1	-		средно	42,9	0,005	16,27 - 69,53
	медиана	38,5	0,066	-2,0 - 79,0	медиана	48,0		

Нормализиране на обема на черния дроб е установено при 80% от пациентите с патологичен обем на черния дроб на изходно ниво. Наблюдава се бързо (в първите 4 седмици) намаляване на отделянето на ГАГ в урината, което се запазва до края на проучването. На 50-ата седмица е установено намаляване на отделените с урината ГАГ със средно 64.8%.

С използваните скали за качеството на живот, в хода на проучването не е открито съществено подобрене. Тези скали не са специфично пригодени за пациенти, страдащи от Мукополизахаридоза I.

Индексът на Апнея-Хипопнея и обем на движение в ставите не показват статистически значимо подобрене при подходящата за лечение популация. Трябва обаче да се знае, че това клинично изпитване няма необходимата сила за изследване на тези вторични параметри, а и много от пациентите имаха нормални изходни стойности.

5.2 Фармакокинетични свойства

Определянето на фармакокинетичните свойства след интравенозна инфузия на ларонидаза (laronidase) с времетраене на инфузията от 240 минути и при доза от 100 U/kg телесна маса, е направено на 1, 12 и 26 седмица.



Величина	Инфузия 1	Инфузия 12	Инфузия 26
	Средно ± СО	Средно ± СО	Средно ± СО
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
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

При C_{max} се наблюдава повишаване с времето. Обемът на разпределение намалява с продължителността на лечението, вероятно във връзка с образуването на антитела и/или намаляване на обема на черния дроб.

Очаква се, че като белтък, ларонидаза (laronidase) подлежи на метаболитно разграждане чрез пептидна хидролиза. Следователно, нарушената чернодробна функция не би следвало да оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ларонидазата. Отделянето на ларонидаза (laronidase) през бъбреците се приема за незначителен път на клирънс (Виж Раздел 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност не сочат наличие на определен риск за човека, изхождайки от проучванията върху фармакологията на безопасността, токсичността при еднократно дозиране, токсичността при многократно дозиране, и репродуктивната токсичност. Не се очаква наличие на потенциална генотоксичност и карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Sodium chloride
Sodium phosphate monobasic, monohydrate
Sodium phosphate dibasic, heptahydrate
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Физико-химични несъвместимости

Поради липсата на проучвания за несъвместимости, не се допуска този лекарствен продукт да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на изброените в Раздел 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони:
3 години.

Разредени разтвори:

С оглед на микробиологичната безопасност, продуктът трябва да се приложи веднага. В случай, че не бъде приложен веднага, съхранението на готовите за употреба разтвори не бива да продължи повече от 24 часа при 2°C - 8°C и при условие, че разрежданията са направени при контролирани и доказано асептични условия.



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при 2°C – 8°C (в хладилник).

6.5 Данни за опаковката

Концентрат за разтвор във флакони от 5 ml (стъкло тип I) със запушалка (силиконизиран хлорбутилов каучук) и запечатваща обшивка (алуминий) с еднократно отстранима капачка (полипропилен).

Вторични опаковки по: 1, 10 и 25 флакона.
Не всички опаковки се предлагат на пазара.

6.6 Препоръки при употреба

Всеки флакон Алдуразим (Aldurazyme) е предназначен само за еднократна употреба. Концентратът за инфузионен разтвор трябва да се разрежда с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%) при спазване на асептична методика. Препоръчва се разределеният разтвор на Алдуразим (Aldurazyme) да се приложи на пациента с помощта на инфузионно устройство, снабдено с вграден в системата филтър с 0.2 µm размер на порите.

Приготвяне на инфузията от Алдуразим (Aldurazyme) (Използвайте асептична методика)

- Въз основа на телесната маса на конкретния пациент, изчислете необходимия брой на флаконите Алдуразим (Aldurazyme), които трябва да се разредят. Извадете необходимия брой флакони от хладилника около 20 минути преди употреба, за да може да се затоплят до стайна температура.
- Преди да започнете разреждането, внимателно огледайте всеки флакон поотделно, проверявайки за наличие на неразтворими частици и промяна в цвета. Течността трябва да е прозрачна до леко опалесцентна, и безцветна до бледо жълто оцветена, като не съдържа никакви видими с просто око неразтворени частици. Не използвайте флакон, който има частици или промяна на цвета на разтвора.
- Въз основа на телесната маса на конкретния пациент, определете общия обем на инфузията, който е 100 ml (ако телесната маса е по-малка или равна на 20 kg) или 250 ml (ако телесната маса е повече от 20 kg) инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%).
- От обема на инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%), съдържащ се в инфузионния сак, изтеглете и изхвърлете обем, равен на общия обем на Алдуразим (Aldurazyme), който трябва да прибавите.
- Изтеглете необходимия обем от флаконите с Алдуразим (Aldurazyme) и съберете изтеглените обеми.
- Прибавете общия обем на Алдуразим (Aldurazyme) към инфузионния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%).
- С внимателни движения смесете инфузионния разтвор.
- Преди употреба огледайте разтвора, за да проверите дали няма частици. Допуска се да се прилагат само бистри и безцветни разтвори без видими неразтворени частици.

Всички неизползвани количества от продукта и отпадъците трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, The Netherlands

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР(А) В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ЗЛАХМ



9. **ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО/.**
10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

