

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALDURAZYME 100 U/ml IV infüzyon için konsantre çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml 100 U (yaklaşık 0.58 mg) laronidaz içerir.

Her bir 5 ml'lik flakon 500 U laronidaz içerir.

Aktivite birimi (U), dakikada hidrolize olan bir mikromol substrat (4-MUI) olarak tanımlanmaktadır.

Laronidaz, insan α -L-iduronidaz'ın rekombinant formudur ve memeli Çin Hamster Over (Mammalian Chinese Hamster Ovary/CHO) hücre kültürü kullanılarak rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir.

Yardımcı Madde(ler):

Sodyum klorür 43.9 mg

Yardımcı maddeler için Bkz. Bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti

Berrak/hafif opelasans ve renksiz/açık sarı renkli çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ALDURAZYME, Mukopolisakkaridoz I (MPS I; α -L-iduronidaz eksikliği) tanısı konmuş hastalarda, hastalığın nörolojik olmayan bulgularını tedavi etmek amacıyla uzun süreli enzim replasman tedavisinde endikedir (Bkz. 5.1 Farmakodinamik Özellikleri).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ALDURAZYME'in tavsiye edilen dozu vücut ağırlığına göre her hafta bir intravenöz infüzyon yoluyla verilen 100 U/kg'dır. Başlangıçtaki infüzyon hızı olan 2 U/kg/saat, hasta tarafından tolere ediliyorsa, her 15 dakikada artırılarak maksimum 43 U/kg/saat değerine kadar çıkabilir. Uygulanacak toplam hacim yaklaşık 3-4 saat içinde verilmelidir (Ön tedavi bilgisi için Bkz. 4.4. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri ve kullanım bilgileri için Bkz. 6.6. Kullanma Talimatı).

Uygulama şekli:

ALDURAZYME tedavisi, MPS I veya diğer kalıtsal metabolik hastalıkların tedavisinde deneyimli olan doktorlar tarafından takip edilmelidir. ALDURAZYME uygulaması, acil durumlarda kullanılmak üzere hayata döndürücü cihazların olduğu uygun klinik koşullarda yapılmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği**

Böbrek ve karaciğer yetersizliği olan hastalarda ALDURAZYME'in güvenlilik ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla bu hastalarda herhangi bir doz rejimi tavsiyesi yapılamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekli değildir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üstündeki hastalarda ALDURAZYME'in güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Dolayısıyla bu hastalarda herhangi bir doz rejimi tavsiyesi yapılamamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya formülasyonda yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı şiddetli aşırı duyarlılık (anaflaktik reaksiyon). (Bkz. 4.4. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri ve 4.8. İstenmeyen Etkiler)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ALDURAZYME ile tedavi edilen hastalarda infüzyon sırasında veya infüzyon yapılan günün sonuna kadar olan sürede advers etki olarak tanımlanan infüzyona bağlı reaksiyonlar oluşabilir (Bkz. 4.8. İstenmeyen Etkiler). Bazı infüzyona bağlı reaksiyonlar şiddetli olabilir.

ALDURAZYME ile tedavi edilen hastalar yakından takip edilmeli ve tüm infüzyona bağlı reaksiyonlar, gecikmiş reaksiyonlar ve olası immünolojik reaksiyonlar rapor edilmelidir. Antikor oluşum durumu da düzenli olarak takip edilmeli ve rapor edilmelidir.

Daha önceden altta yatan ciddi üst solunum yolu tutulumu olan hastalarda, infüzyon ile ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir. Bundan dolayı özellikle bu hastalar yakından takip edilmeli ve sadece acil tıbbi resusitasyon ekipmanının hazır bulunduğu, klinik donanımın uygun olduğu yerlerde ALDURAZYME infüzyonu almalıdırlar.

ALDURAZYME infüzyonu sırasında altta yatan akut bir hastalığı bulunanlar, daha büyük bir infüzyona bağlı advers etki riski taşırlar. ALDURAZYME tedavisi öncesinde bu hastaların klinik durumları daha dikkatli değerlendirilmelidir.

Faz 3 klinik çalışmalara göre, çoğunlukla tedavinin başlangıcından sonraki ilk 3 ay içerisinde hastaların tamamına yakınının laronidaza karşı IgG antikorları geliştirmesi beklenmektedir.

Antikor geliştiren veya infüzyona bağlı reaksiyon gözlenen hastalar laronidaz uygulanması sırasında dikkatle tedavi edilmelidir (Bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar ve 4.8 İstenmeyen Etkiler)

Klinik çalışmalardaki infüzyona bağlı reaksiyonlar, infüzyon hızının düşürülmesi ve (ön)tedavi olarak uygulanan antihistaminiklerle ve/veya antipiretiklerle (parasetamol veya ibuprofen) kontrol altına alınabilir, böylece hastanın tedaviye devam etmesi sağlanabilir.

Tedaviye uzun süre ara verilmesinden sonra devam edilmesi konusunda deneyim az olduğundan, teorik olarak aşırı duyarlılık reaksiyonlarındaki artmış risk açısından dikkatli olunmalıdır.

ALDURAZYME'in ilk defa uygulanması veya tekrar uygulanması durumunda, oluşabilecek potansiyel infüzyona bağlı reaksiyonları en aza indirmek için, hastaların infüzyondan yaklaşık 60 dakika önce ön tedavi olarak antihistaminik ve/veya antipiretiklerle tedavi edilmesi önerilmektedir. Eğer klinik olarak endikasyonu varsa, daha sonra uygulanacak olan ALDURAZYME infüzyonlarında ön tedavi yapılması düşünölmelidir.

Hafif veya orta dereceli infüzyona bağlı reaksiyonlar gözlenmesi durumunda, antihistaminikler ve parasetamol/ibuprofen tedavisi ve/veya reaksiyon oluştuğu zamandaki infüzyon hızının yarıya düşürülmesi düşünölmelidir.

Tek başına şiddetli bir infüzyona bağlı reaksiyon gözlenmesi durumunda, infüzyon semptomlar düzelene kadar durdurulmalı ve antihistaminikler ve parasetamol/ibuprofen ile tedavi düşünölmelidir. İnfüzyona, reaksiyon oluştuğu zamandaki infüzyon hızı ½ ile ¼ arasında düşürölerek tekrar başlatılabilir.

Orta derecede, tekrarlayan bir infüzyona bağlı reaksiyon veya tek başına şiddetli derecede infüzyona bağlı reaksiyon gözlenmesi durumunda, ön tedavi (antihistaminikler ve parasetamol/ibuprofen ve/veya kortikosteroidler) ve infüzyon hızının reaksiyon oluştuğu zamandaki infüzyon hızının ½ ile ¼ arasına düşürölmesi düşünölmelidir.

Her bir intravenöz protein preparatında olduğu gibi, şiddetli derecede alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir. Bu reaksiyonların oluşması durumunda ALDURAZYME tedavisinin hemen kesilmesi önerilmektedir ve uygun medikal tedavi başlatılmalıdır. Acil tedavideki mevcut medikal standartlar gözden geçirilmelidir.

Bu tıbbi ürün sodyum içerir ve intravenöz % 0.9 Sodyum klorür ile uygulanır (Bkz bölüm 6.6). Bu, sodyum diyeti kontrolü altındaki hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tıbbi ürünlerle ilgili herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Metabolizması nedeniyle laronidazın sitokrom P450'den kaynaklanan etkileşimler için uygun bir aday olduğu söylenemez.

ALDURAZYME, laronidazın hücreler tarafından alımında potansiyel etkileşim riski nedeni ile klorokin veya prokainle birlikte kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

Gebelik dönemi:

ALDURAZYME açıkça gerekli olmadığı sürece gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

ALDURAZYME'in gebe kadınlarda kullanımına dair veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal/föetal gelişim, üreme ve post natal gelişim üzerine direkt veya indirekt zararlı bir etki göstermemiştir (Bkz. 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi:

Laronidaz süte geçebilir. Yeni doğanların anne sütü yoluyla laronidaza maruz kalmasının neden olacağı etkiler ile ilgili yeterli veri olmadığından, ALDURAZYME kullanırken emzirmenin durdurulması tavsiye edilmektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

ALDURAZYME'in insanlarda üreme yeteneğine etkisi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makina kullanımı üzerine etkisi incelenmemiştir.

4.8. İstenmeyen Etkiler

Klinik çalışmalardaki istenmeyen etkilerin büyük bir kısmı [Faz 3 çalışmadaki (4 yıla kadar tedavi edilen) hastaların % 53'ünde ve 5 çalışmadaki (1 yıla kadar) hastaların % 35'inde] infüzyon ile ilişkili olay olarak sınıflandırılmıştır. İnfüzyona bağlı advers etkilerinin bazıları şiddetlidir. Zamanla birlikte bu reaksiyonların sayıları azalır. En sık ilaç advers etkiler: baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, kaşıntı, artralji, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı, flushing, yüksek ateş, infüzyon bölgesinde reaksiyonlar, kan basıncı artışı, oksijen saturasyon düşüşü, taşikardi ve titredir.

Faz 3 ve onun uzatma dönemi çalışması süresince, 4 yıla kadar tedavi edilen, 5 yaş ve üstü, 45 hastadaki ALDURAZYME'a karşı oluşan ilaca bağlı advers etkilerin sıklığın takip eden sınıflandırması kullanılarak aşağıda listelenmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Az sayıda hasta popülasyonu nedeniyle tek bir hastada görülen advers etki yaygın olarak sınıflandırılmıştır.

MedDRA Sistem Organ Sınıflaması	MedDRA Tercih edilen terim	Sıklık
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik reaksiyon Serokonversiyon	Yaygın Yaygın
Psikiyatrik hastalıklar	Huzursuzluk	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın
	Parestezi, baş dönmesi	Yaygın
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Yaygın
Vasküler hastalıklar	Flushing	Çok yaygın
	Hipotansiyon, solgunluk, periferik soğukluk	Yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Solunum sıkıntısı, dispne, öksürük	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, karın ağrısı	Çok yaygın
	Kusma, ishal	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşıntı	Çok yaygın
	Anjionörotik ödem, yüzde şişme, ürtiker, pruritus, soğuk terleme, alopesia, hiperhidrosis	Yaygın
Kas iskelet ve bağ dokusu hastalıkları	Artropati, artralji, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı	Çok yaygın
	Kas iskelet ağrısı	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yüksek ateş, infüzyon bölgesinde reaksiyon	Çok yaygın
	Titreme, sıcak hissetme, soğuk hissetme, yorgunluk, grip benzeri hastalık	Yaygın
Araştırmalar	Vücut ısısı artışı, oksijen saturasyon azalışı	Yaygın

Önceden solunum yolu tutulumu olan bir hastada, infüzyonun başlamasından üç saat sonra (tedavinin 62'nci haftası), ürtiker ve trakeostomi gerektiren hava yolu obstrüksiyonundan oluşan ciddi bir reaksiyon gelişmiştir. Bu hastada IgE pozitif test edilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, aralarında bazıları ciddi olan yüksek ateş, titreme, kusma, taşipne, eritem ve siyanoz gibi infüzyonla ilişki reaksiyonlar bildirilmiştir. Ayrıca daha önceden MPS I ile ilişkili üst solunum yolu ve pulmoner tutulumu hikayesi olan birkaç hastada, bronkospazm, solunum arresti ve yüz ödemi görülmüştür (Bkz bölüm 4.4)

ALDURAZYME ile tedavi edilen hastalarda ekstrasvazyon rapor edilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler.:

Pediyatrik popülasyon

5 yaş altı ve özellikle şiddetli fenotipi olan toplam 20 hastalık bir faz 2 çalışması boyunca tedavi alanlarda, ALDURAZYME'a karşı rapor edilen advers etkiler aşağıda listelenmiştir. Advers etkiler şiddete göre hafiften ağıra doğrudur.

MedDRA Sistem Organ Sınıflaması	MedDRA Tercih edilen	Sıklık
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Çok yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yüksek ateş	Çok yaygın
	Titreme	Çok yaygın
Araştırmalar	Kan basıncında yükselme	Çok yaygın
	Oksijen saturasyonunda düşüş	Çok yaygın

33 MPS 1 hastasının bir faz 4 çalışmadaki, 4 dozdan 1'ini aldığı doz rejimleri: haftalık 100 U/Kg İV (önerilen), haftalık 200 U/Kg İV, 2 haftada bir 200 U/Kg İV veya 2 haftada bir 300 U/Kg İV. Önerilen doz grubu, ilaç ve infüzyon advers etkisinin en az görüldüğü hasta sayısına sahiptir. İnfüzyona bağlı advers etkilerin tipleri diğer klinik çalışmadakilere benzerdir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup : Enzimler
ATC kodu : A16AB05

Mukopolisakkarid depolama bozuklukları glikosaminoglikanların (GAGs) katabolizmaları için gerekli olan spesifik lizozomal enzimlerin eksikliği ile oluşurlar. MPS I, dermatan sülfat ve heparan sülfatın terminal α -L-iduronik artıklarının hidrolizini katalize eden lizozomal hidrolaz olan α -L-iduronidazın eksikliği ile karakterize, heterojen ve multisistemik bir bozukluktur. α -L-iduronidaz aktivitesinin azalması veya eksikliği sonucunda birçok hücre tipi ve dokusunda glikozaminoglikanların (GAGs), dermatan sülfat ve heparan sülfatın birikmesine neden olmaktadır.

Enzim replasman tedavisinin amacı, birikmiş olan substratın hidrolize olması için yeterli enzim aktivitesini sağlamak ve daha fazla birikmeyi önlemektir. İntravenöz infüzyondan sonra, laronidaz sistem tarafından hızlıca taşınır ve muhtemelen mannose -6 fosfat reseptörleri yoluyla hücrelerdeki lizozomlara alınır.

Saflaştırılmış laronidaz molekül ağırlığı yaklaşık 83 kD olan bir glikoproteindir. Laronidaz, N-terminusun parçalanmasıyla 628 aminoasitten oluşmuştur. Molekül oligosakkarid modifikasyon bölgelerine bağlanmış 6 azot içermektedir.

ALDURAZYME ile yapılan iki klinik çalışma esas olarak MPS I'in hepatomegali, eklem katılığı, kısıtlayıcı akciğer hastalığı, üst solunum yolu tıkanıklığı ve göz hastalığı gibi sistemik yerleşimlerini değerlendirmek üzere odaklanmıştır. Bugüne kadar hastalığın nörolojik yerleşimleri üzerindeki faydasını gösteren bir klinik veri mevcut değildir.

ALDURAZYME'in etkinliği ve güvenliliğini belirleyebilmek için üç klinik çalışma yürütülmüştür. Klinik çalışmalardan biri ALDURAZYME'in MPS I'in kötü dayanıklılık, restriktif akciğer hastalığı, üst solunum yolu obstrüksiyonu, azalmış eklem hareket açısı, hepatomegali ve görme bozukluğu gibi sistemik tutulumları üzerine olan etkilerine odaklanmıştır. Bir alışma ALDURAZYME'in 5 yaşından küçük hastalardaki güvenliliği ve farmakokinetiği değerlendirilmiştir, ancak bazı etkinlik değerlendirilmeleri de dahil edilmiştir. nc alışma ALDURAZYME'in farklı doz rejimlerinin güvenliliğini değerlendirmek için yürütülmüştür.

Bugüne kadar hastalığın nörolojik tutulumlarına karşı yararı kanıtlayan herhangi bir klinik veri gösterilememiştir.

ALDURAZYME'in güvenilirliği ve etkinliği; yaşları 6-43 arasında değişen 45 hastayı kapsayan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Her ne kadar çalışmaya hastalığın tüm özelliklerini taşıyan hastalar alınmışsa da, sadece şiddetli derecede fenotip olan bir hasta dışında hastaların büyük çoğunluğu orta derecede fenotiptir. Çalışmaya alınan hastalar, FVC'si (Zorlu Vital Kapasite) % 80'den az, 6 dakika ayakta kalabilen ve 5 metre yürüyebilen hastalardır.

Hastalara 26 hafta boyunca her hafta 100 U/kg ALDURAZYME veya plasebo uygulanmıştır. Etkinlik değerlendirmesi için primer etkinlik sonlanım noktası, tahmin edilen normal FVC yüzdesinde değişik ve 6 dakikalık yürüme testinde katedilen gerçek mesafedir. Tüm hastalar daha sonra her hafta 100 U/kg ALDURAZYME'in uygulandığı 3.5 yıl süren (182 hafta) açık uzantı çalışmasına alınmıştır.

26 haftalık tedavi sonrasında, aşağıda gösterildiği gibi plasebo ile karşılaştırıldığında ALDURAZYME ile tedavi edilen hastalar solunum fonksiyonu ve yürüme kabiliyetinde belirgin iyileşme göstermişlerdir.

Faz 3, 26 haftalık tedavide plasebo karşılaştırmalı çalışma				
			p değereri	Güven Aralığı (95%)
FVC'de öngörülen yüzde (yüzde puan)	ortalama	5.6	-	
	median	3.0	0.009	0.9 - 8.6
6 Metre Yürüme Testi (metre)	ortalama	38.1	-	
	median	38.5	0.066	-2.0 - 79.0

Açık uçlu uzatma çalışmasının, 208 haftalık ALDURAZYME/ALDURAZYME grubunda ve 182 haftalık Plasebo/ALDURAZYME grubundaki etkinlikte iyileşme ve/veya beklentileri aşağıda gösterilmiştir.

	ALDURAZYME/ALDURAZYME	Plasebo/ALDURAZYME
	208. hafta	182. hafta
Tedavi ncesi başlangıçtaki ortalama		

değişim		
FVC'de öngörülen yüzde (%) ¹	- 1.2	- 3.3
6 Metre Yürüme Testi (metre)	+ 39.2	+ 19.4
Apne/Hipopne İndeks (AHI)	- 4.0	- 4.8
Omuz hareketi eklem açısı (derece)	+ 13.1	+ 18.3
CHAQ/HAQ Yetersizlik İndeksi ²	- 0.43	- 0.26

¹Bu süre içinde FVC'deki yüzde azalma klinik olarak anlamlı değil, ve mutlak akciğer hacmi pediatrik hastalardaki büyümedeki değişiklik ile orantılı olarak artmaya devam edecektir.

²Her iki grup, minimal klinik önemlilik farkını aştı.

Tedavi öncesi karaciğer hacmi bazal seviyede anormal olan 26 hastadan 22'si (% 85), çalışmanın sonunda normal bir karaciğer büyüklüğüne ulaşmıştır. İlk 4 hafta içerisinde üriner GAG (mikrogram/mg kreatinin) salınımında hızlı bir azalma vardı ki bu çalışmanın sonuna kadar devam etmiştir.

Üriner GAG seviyeleri respektif olarak % 77 ile % 66 olarak plasebo/ALDURAZYME grubu ile ALDURAZYME/ALDURAZYME gruplarında azalmıştır; hastaların 3'te 1'i (45 hastadan 15'i) çalışma sonunda normal üriner GAG seviyelerine ulaşmışlardır.

Hastalar arasındaki hastalık görünme heterojenitesini belirlemek için, beş etkinlik değişkenleri (FVC'de öngörülen normal yüzde, 6 metre yürüme testi mesafesi, omuz hareket eklem açısı, AHI ve görmede keskinlik) arasındaki klinik olarak anlamlı değişikliklerin özetlendiği birleşik sonuç noktası kullanılmıştır. Genel cevaplar 26 hastada (% 58) iyileşme, 10 hastada (% 22) değişiklik yok ve 9 hastada (% 20) kötüleşme şeklindedir.

ALDURAZYME'in dahil edilme tarihinde 5 yaşından küçük, 20 hastadaki güvenilirlik ve farmakokinetiğinin başlıca ortaya koyulduğu faz 2, açık uçlu, 1 yıl çalışması yürütülmüştür (16 hasta şiddetli fenotip ve 4 hasta orta fenotip). Hastalar toplam 52 hafta boyunca haftalık 100 U/kg ALDURAZYME almışlardır. 4 Hasta, 22 haftadaki yükselen üriner GAG seviyeleri nedeniyle son 26 hafta boyunca 200 U/kg'a kadar artan bir doz almışlardır.

18 hasta çalışmayı tamamlamıştır. ALDURAZYME her iki dozda iyi tolere edilmiştir. Ortalama üriner GAG seviyesi 13. haftada % 50 imiş ve çalışmanın sonunda % 61 azalmıştır. Çalışma tamamlandığında, tüm hastaların karaciğer boyutunda küçülme görülmüştür ve % 50'si (9/18) normal karaciğer boyutuna sahipti. Hafif ventriküler hipertrofisi olan hastaların oranı % 53'ten (10/19), % 17'ye (3/18) düşmüş, ve ortalama sol ventrikül kitlesi normale dönmüştü. Bazı hastalar yaş Z skorunda, boy (n=7) ve kilo (n=3)'da artış göstermişlerdir. Şiddetli fenotipli daha genç hastalar (<2.5 yaş) ve orta fenotipli 4 hasta, mental gelişimde normal bir oran sergilemişlerdir, halbuki şiddetli fenotipli yaşlı hastalardaki biliş sınırlı ya da kazanç mümkün değildir.

ALDURAZYME'in farklı doz rejimlerinin üriner GAG, karaciğer hacmi ve 6 metre yürüme testi üzerine olan farmakodinamik etkilerini değerlendirmek için bir faz 4 çalışması yürütülmüştür. Bu 26 haftalık açık uçlu çalışmada, 33 MPS 1 hastası şu 4 doz rejiminden 1'ini almışlardır: her hafta 100 U/Kg İV (önerilen), her hafta 200 U/Kg İV, 2 haftada bir 200 U/Kg İV veya 2 haftada bir 300 U/Kg İV. Yüksek dozun, önerilen doz'a olan belirgin bir

üstünlüğü gösterilememiştir. 2 haftada bir 200 U/Kg İV infüzyon, haftalık infüzyonda günlük çekenler için alternatif rejim olarak kabul edilebilir; ancak bu iki farklı doz rejiminin uzun dönemde ekivalant olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Bu tıbbi ürün, “istisnai koşullar” altında ruhsatlandırılmıştır.

Hastalık seyrek görüldüğünden, bu tıbbi ürünle ilgili tüm bilgilerin elde edilmesi mümkün görünmemektedir.

Sağlık Bakanlığı, her yıl elde edildikçe yeni bilgileri yayınlayacak ve bunlar KÜB’lerde zorunlu olarak yenilenecektir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Geçerli değildir.

Dağılım:

Laronidaz’ın 100 U/kg olarak 240 dakikada intravenöz infüzyon yoluyla uygulanması sonrasında, farmakokinetik özellikler 1., 12. ve 26. haftada ölçülmüştür.

Parametreler	İnfüzyon 1	İnfüzyon 12	İnfüzyon 26
	Ortalama ± Standart Sapma	Ortalama ± Standart Sapma	Ortalama ± Standart Sapma
C_{mks} (U/mL)	0.197 ± 0.052	0.210 ± 0.079	0.302 ± 0.089
EAA_∞ (saat•U/mL)	0.930 ± 0.214	0.913 ± 0.445	1.191 ± 0.451
CL (mL/dk/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} (saat)	3.61 ± 0.894	2.02 ± 1.26	1.94 ± 1.09

C_{maks} zamanla artış göstermiştir. Muhtemelen antikor oluşumu ve/veya karaciğer volümünün azalmasına bağlı olarak, devam eden tedavi ile dağılım hacmi azalmıştır.

5 yaşından küçük hastalardaki farmakokinetik profil, daha yaşlı ve daha az şiddetli etkilenmiş hastalara yakındı.

Biyotransformasyon:

Laronidaz bir proteindir ve peptid hidrolizi ile metabolik olarak bozunması beklenmektedir. Dolayısıyla, karaciğer fonksiyon bozukluğunun klinik olarak anlamlı ölçüde laronidazın farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Laronidaz’ın renal eliminasyonu ise, atılım için minör bir yol olarak gözükmemektedir (Bkz. bölüm 4.2.).

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Preklinik veriler, güvenilirlik farmakolojisi, tek doz toksisitesi, tekrarlayan doz toksisitesi ve üreme toksisitesi üzerine insanlara yönelik özel bir zararlı etki göstermemiştir. Genotoksik veya karsinojenik potansiyeli beklenmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Sodyum fosfat monobazik, monohidrat
Sodyum fosfat dibazik, heptahidrat
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından, ALDURAZYME Bölüm 6.6'da belirtilenlerden başka diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Raf Ömrü : 36 ay

Seyreltme sonrası raf ömrü : Mikrobiyolojik güvenlik açısından, seyreltilmiş ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacaksa, seyreltme işleminin kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmış olması şartı ile 24 saatten fazla olmamak şartı ile 2 °C – 8 °C'de saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

2 °C – 8°C'de (buzdolabında) saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 ml'lik, Tip I, cam flakon
Silikonize klorobutil tıpa
Al mühür / polipropilen flip-off kapaşon
1 flakonluk ambalajlarda

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir ifadesi ilave edilmelidir.

Her bir ALDURAZYME flakonu tek kullanımlıktır. İnfüzyon için konsantre çözelti, aseptik teknik kullanılarak % 0.9 NaCl (i.v.) çözeltisi ile seyreltilmelidir. Seyreltilen ALDURAZYME çözeltisinin 0.2 mikrometre'lik iç filtresi olan bir infüzyon seti ile uygulanması tavsiye edilmektedir.

ALDURAZYME İnfüzyonunun Hazırlanması (Aseptik Teknik Kullanınız)

- Hastanın vücut ağırlığına göre seyreltilecek flakon sayısı belirlenir. Belirlenen miktardaki flakon uygulamadan yaklaşık 20 dakika önce oda sıcaklığına gelmesi için buzdolabından çıkarılır.
- Seyreltme öncesi her bir flakon yabancı madde ve renklenme açısından göz ile kontrol edilir. Berrak/hafif bulanık ve renksiz/açık sarı renkli çözelti herhangi bir gözle görülebilir partikül içermemelidir. Yabancı madde içeren veya renklenme görülen flakonlar kullanılmamalıdır.
- Hastanın vücut ağırlığına göre toplam infüzyon hacmi belirlenir. Vucüt ağırlığı 20 kg'dan az veya eşit ise 100 ml'ye, vucüt ağırlığı 20 kg'dan fazla ise 250 ml'ye % 0.9 NaCl (i.v.) ile seyreltilir.
- Gerekli miktarda % 0.9 NaCl (i.v.) çözeltisi alınarak infüzyon setine alınır.
- ALDURAZYME çözeltisi flakonlardan alınarak, gerekli miktarda çözelti birleştirilir.
- ALDURAZYME çözeltileri infüzyon setindeki % 0.9 NaCl (i.v.) çözeltisine eklenir.
- İnfüzyonluk çözelti yavaşça karıştırılır.
- Kullanım öncesi çözelti yabancı madde açısından göz ile kontrol edilir. Sadece berrak, renksiz ve herhangi bir gözle görülebilir partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Genzyme Europe B.V. Hollanda lisansı ile Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No: 193 Levent-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

123/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 10.10.2007

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN REVİZYON TARİHİ

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALDURAZYME 100 U/ml IV infüzyon için konsantre çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml 100 U (yaklaşık 0.58 mg) laronidaz içerir.
Her bir 5 ml'lik flakon 500 U laronidaz içerir.

Aktivite birimi (U), dakikada hidrolize olan bir mikromol substrat (4-MUI) olarak tanımlanmaktadır.

Laronidaz, insan α -L-iduronidaz'ın rekombinant formudur ve memeli Çin Hamster Over (Mammalian Chinese Hamster Ovary/CHO) hücre kültürü kullanılarak rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir.

Yardımcı Madde(ler):

Sodyum klorür 43.9 mg
Yardımcı maddeler için Bkz. Bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti
Berrak/hafif opelasans ve renksiz/açık sarı renkli çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ALDURAZYME, Mukopolisakkaridoz I (MPS I; α -L-iduronidaz eksikliği) tanısı konmuş hastalarda, hastalığın nörolojik olmayan bulgularını tedavi etmek amacıyla uzun süreli enzim replasman tedavisinde endikedir (Bkz. 5.1 Farmakodinamik Özellikleri).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ALDURAZYME'in tavsiye edilen dozu vücut ağırlığına göre her hafta bir intravenöz infüzyon yoluyla verilen 100 U/kg'dır. Başlangıçtaki infüzyon hızı olan 2 U/kg/saat, hasta tarafından tolere ediliyorsa, her 15 dakikada artırılarak maksimum 43 U/kg/saat değerine kadar çıkabilir. Uygulanacak toplam hacim yaklaşık 3-4 saat içinde verilmelidir (Ön tedavi bilgisi için Bkz. 4.4. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri ve kullanım bilgileri için Bkz. 6.6. Kullanma Talimatı).

Uygulama şekli:

ALDURAZYME tedavisi, MPS I veya diğer kalıtsal metabolik hastalıkların tedavisinde deneyimli olan doktorlar tarafından takip edilmelidir. ALDURAZYME uygulaması, acil durumlarda kullanılmak üzere hayata döndürücü cihazların olduğu uygun klinik koşullarda yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği**

Böbrek ve karaciğer yetersizliği olan hastalarda ALDURAZYME'in güvenlilik ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla bu hastalarda herhangi bir doz rejimi tavsiyesi yapılamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekli değildir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üstündeki hastalarda ALDURAZYME'in güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Dolayısıyla bu hastalarda herhangi bir doz rejimi tavsiyesi yapılamamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya formülasyonda yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı şiddetli aşırı duyarlılık (anaflaktik reaksiyon). (Bkz. 4.4. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri ve 4.8. İstenmeyen Etkiler)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ALDURAZYME ile tedavi edilen hastalarda infüzyon sırasında veya infüzyon yapılan günün sonuna kadar olan sürede advers etki olarak tanımlanan infüzyona bağlı reaksiyonlar oluşabilir (Bkz. 4.8. İstenmeyen Etkiler). Bazı infüzyona bağlı reaksiyonlar şiddetli olabilir.

ALDURAZYME ile tedavi edilen hastalar yakından takip edilmeli ve tüm infüzyona bağlı reaksiyonlar, gecikmiş reaksiyonlar ve olası immünolojik reaksiyonlar rapor edilmelidir. Antikor oluşum durumu da düzenli olarak takip edilmeli ve rapor edilmelidir.

Daha önceden altta yatan ciddi üst solunum yolu tutulumu olan hastalarda, infüzyon ile ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir. Bundan dolayı özellikle bu hastalar yakından takip edilmeli ve sadece acil tıbbi resusitasyon ekipmanının hazır bulunduğu, klinik donanımın uygun olduğu yerlerde ALDURAZYME infüzyonu almalıdırlar.

ALDURAZYME infüzyonu sırasında altta yatan akut bir hastalığı bulunanlar, daha büyük bir infüzyona bağlı advers etki riski taşırlar. ALDURAZYME tedavisi öncesinde bu hastaların klinik durumları daha dikkatli değerlendirilmelidir.

Faz 3 klinik çalışmalara göre, çoğunlukla tedavinin başlangıcından sonraki ilk 3 ay içerisinde hastaların tamamına yakınının laronidaza karşı IgG antikorları geliştirmesi beklenmektedir.

Antikor geliştiren veya infüzyona bağlı reaksiyon gözlenen hastalar laronidaz uygulanması sırasında dikkatle tedavi edilmelidir (Bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar ve 4.8 İstenmeyen Etkiler)

Klinik çalışmalardaki infüzyona bağlı reaksiyonlar, infüzyon hızının düşürülmesi ve (ön)tedavi olarak uygulanan antihistaminiklerle ve/veya antipiretiklerle (parasetamol veya ibuprofen) kontrol altına alınabilir, böylece hastanın tedaviye devam etmesi sağlanabilir.

Tedaviye uzun süre ara verilmesinden sonra devam edilmesi konusunda deneyim az olduğundan, teorik olarak aşırı duyarlılık reaksiyonlarındaki artmış risk açısından dikkatli olunmalıdır.

ALDURAZYME'in ilk defa uygulanması veya tekrar uygulanması durumunda, oluşabilecek potansiyel infüzyona bağlı reaksiyonları en aza indirmek için, hastaların infüzyondan yaklaşık 60 dakika önce ön tedavi olarak antihistaminik ve/veya antipiretiklerle tedavi edilmesi önerilmektedir. Eğer klinik olarak endikasyonu varsa, daha sonra uygulanacak olan ALDURAZYME infüzyonlarında ön tedavi yapılması düşünölmelidir.

Hafif veya orta dereceli infüzyona bağlı reaksiyonlar gözlenmesi durumunda, antihistaminikler ve parasetamol/ibuprofen tedavisi ve/veya reaksiyon oluştuğu zamandaki infüzyon hızının yarıya düşürülmesi düşünölmelidir.

Tek başına şiddetli bir infüzyona bağlı reaksiyon gözlenmesi durumunda, infüzyon semptomlar düzelene kadar durdurulmalı ve antihistaminikler ve parasetamol/ibuprofen ile tedavi düşünölmelidir. İnfüzyona, reaksiyon oluştuğu zamandaki infüzyon hızı ½ ile ¼ arasında düşürölerek tekrar başlatılabilir.

Orta derecede, tekrarlayan bir infüzyona bağlı reaksiyon veya tek başına şiddetli derecede infüzyona bağlı reaksiyon gözlenmesi durumunda, ön tedavi (antihistaminikler ve parasetamol/ibuprofen ve/veya kortikosteroidler) ve infüzyon hızının reaksiyon oluştuğu zamandaki infüzyon hızının ½ ile ¼ arasına düşürölmesi düşünölmelidir.

Her bir intravenöz protein preparatında olduğu gibi, şiddetli derecede alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir. Bu reaksiyonların oluşması durumunda ALDURAZYME tedavisinin hemen kesilmesi önerilmektedir ve uygun medikal tedavi başlatılmalıdır. Acil tedavideki mevcut medikal standartlar gözden geçirilmelidir.

Bu tıbbi ürün sodyum içerir ve intravenöz % 0.9 Sodyum klorür ile uygulanır (Bkz bölüm 6.6). Bu, sodyum diyeti kontrolü altındaki hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tıbbi ürünlerle ilgili herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Metabolizması nedeniyle laronidazın sitokrom P450'den kaynaklanan etkileşimler için uygun bir aday olduğu söylenemez.

ALDURAZYME, laronidazın hücreler tarafından alımında potansiyel etkileşim riski nedeni ile klorokin veya prokainle birlikte kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

Gebelik dönemi:

ALDURAZYME açıkça gerekli olmadığı sürece gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

ALDURAZYME'in gebe kadınlarda kullanımına dair veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal/föetal gelişim, üreme ve post natal gelişim üzerine direkt veya indirekt zararlı bir etki göstermemiştir (Bkz. 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi:

Laronidaz süte geçebilir. Yeni doğanların anne sütü yoluyla laronidaza maruz kalmasının neden olacağı etkiler ile ilgili yeterli veri olmadığından, ALDURAZYME kullanırken emzirmenin durdurulması tavsiye edilmektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

ALDURAZYME'in insanlarda üreme yeteneğine etkisi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makina kullanımı üzerine etkisi incelenmemiştir.

4.8. İstenmeyen Etkiler

Klinik çalışmalardaki istenmeyen etkilerin büyük bir kısmı [Faz 3 çalışmadaki (4 yıla kadar tedavi edilen) hastaların % 53'ünde ve 5 çalışmadaki (1 yıla kadar) hastaların % 35'inde] infüzyon ile ilişkili olay olarak sınıflandırılmıştır. İnfüzyona bağlı advers etkilerinin bazıları şiddetlidir. Zamanla birlikte bu reaksiyonların sayıları azalır. En sık ilaç advers etkiler: baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, kaşıntı, artralji, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı, flushing, yüksek ateş, infüzyon bölgesinde reaksiyonlar, kan basıncı artışı, oksijen satürasyon düşüşü, taşikardi ve titremedir.

Faz 3 ve onun uzatma dönemi çalışması süresince, 4 yıla kadar tedavi edilen, 5 yaş ve üstü, 45 hastadaki ALDURAZYME'a karşı oluşan ilaca bağlı advers etkilerin sıklığının takip eden sınıflandırması kullanılarak aşağıda listelenmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Az sayıda hasta popülasyonu nedeniyle tek bir hastada görülen advers etki yaygın olarak sınıflandırılmıştır.

MedDRA Sistem Organ Sınıflaması	MedDRA Tercih edilen terim	Sıklık
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik reaksiyon Serokonversiyon	Yaygın Yaygın
Psikiyatrik hastalıklar	Huzursuzluk	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın
	Parestezi, baş dönmesi	Yaygın
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Yaygın
Vasküler hastalıklar	Flushing	Çok yaygın
	Hipotansiyon, solgunluk, periferik soğukluk	Yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Solunum sıkıntısı, dispne, öksürük	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Bulanti, karın ağrısı	Çok yaygın
	Kusma, ishal	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşıntı	Çok yaygın
	Anjionörotik ödem, yüzde şişme, ürtiker, pruritus, soğuk terleme, alopesia, hiperhidrosis	Yaygın
Kas iskelet ve bağ dokusu hastalıkları	Artropati, artralji, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı	Çok yaygın
	Kas iskelet ağrısı	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yüksek ateş, infüzyon bölgesinde reaksiyon	Çok yaygın
	Titreme, sıcak hissetme, soğuk hissetme, yorgunluk, grip benzeri hastalık	Yaygın
Araştırmalar	Vücut ısısı artışı, oksijen satürasyon azalışı	Yaygın

Önceden solunum yolu tutulumu olan bir hastada, infüzyonun başlamasından üç saat sonra (tedavinin 62'nci haftası), ürtiker ve trakeostomi gerektiren hava yolu obstrüksiyonundan oluşan ciddi bir reaksiyon gelişmiştir. Bu hastada IgE pozitif test edilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, aralarında bazıları ciddi olan yüksek ateş, titreme, kusma, taşipne, eritem ve siyanoz gibi infüzyonla ilişki reaksiyonlar bildirilmiştir. Ayrıca daha önceden MPS I ile ilişkili üst solunum yolu ve pulmoner tutulumu hikayesi olan birkaç hastada, bronkospazm, solunum arresti ve yüz ödemi görülmüştür (Bkz bölüm 4.4)

ALDURAZYME ile tedavi edilen hastalarda ekstrasvazyon rapor edilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler.:

Pediyatrik popülasyon

5 yaş altı ve özellikle şiddetli fenotipi olan toplam 20 hastalık bir faz 2 çalışması boyunca tedavi alanlarda, ALDURAZYME'a karşı rapor edilen advers etkiler aşağıda listelenmiştir. Advers etkiler şiddete göre hafiften ağıra doğrudur.

MedDRA Sistem Organ Sınıflaması	MedDRA Tercih edilen	Sıklık
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Çok yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yüksek ateş	Çok yaygın
	Titreme	Çok yaygın
Araştırmalar	Kan basıncında yükselme	Çok yaygın
	Oksijen saturasyonunda düşüş	Çok yaygın

33 MPS 1 hastasının bir faz 4 çalışmadaki, 4 dozdan 1'ini aldığı doz rejimleri: haftalık 100 U/Kg İV (önerilen), haftalık 200 U/Kg İV, 2 haftada bir 200 U/Kg İV veya 2 haftada bir 300 U/Kg İV. Önerilen doz grubu, ilaç ve infüzyon advers etkisinin en az görüldüğü hasta sayısına sahiptir. İnfüzyona bağlı advers etkilerin tipleri diğer klinik çalışmadakilere benzerdir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup : Enzimler
ATC kodu : A16AB05

Mukopolisakkarid depolama bozuklukları glikosaminoglikanların (GAGs) katabolizmaları için gerekli olan spesifik lizozomal enzimlerin eksikliği ile oluşurlar. MPS I, dermatan sülfat ve heparan sülfatın terminal α -L-iduronik artıklarının hidrolizini katalize eden lizozomal hidrolaz olan α -L-iduronidazın eksikliği ile karakterize, heterojen ve multisistemik bir bozukluktur. α -L-iduronidaz aktivitesinin azalması veya eksikliği sonucunda birçok hücre tipi ve dokusunda glikozaminoglikanların (GAGs), dermatan sülfat ve heparan sülfatın birikmesine neden olmaktadır.

Enzim replasman tedavisinin amacı, birikmiş olan substratın hidrolize olması için yeterli enzim aktivitesini sağlamak ve daha fazla birikmeyi önlemektir. İntravenöz infüzyondan sonra, laronidaz sistem tarafından hızlıca taşınır ve muhtemelen mannose -6 fosfat reseptörleri yoluyla hücrelerdeki lizozomlara alınır.

Saflaştırılmış laronidaz molekül ağırlığı yaklaşık 83 kD olan bir glikoproteindir. Laronidaz, N-terminusun parçalanmasıyla 628 aminoasitten oluşmuştur. Molekül oligosakkarid modifikasyon bölgelerine bağlanmış 6 azot içermektedir.

ALDURAZYME ile yapılan iki klinik çalışma esas olarak MPS I'in hepatomegali, eklem katılığı, kısıtlayıcı akciğer hastalığı, üst solunum yolu tıkanıklığı ve göz hastalığı gibi sistemik yerleşimlerini değerlendirmek üzere odaklanmıştır. Bugüne kadar hastalığın nörolojik yerleşimleri üzerindeki faydasını gösteren bir klinik veri mevcut değildir.

ALDURAZYME'in etkinliği ve güvenilirliğini belirleyebilmek için üç klinik çalışma yürütülmüştür. Klinik çalışmalardan biri ALDURAZYME'in MPS I'in kötü dayanıklılık, restriktif akciğer hastalığı, üst solunum yolu obstrüksiyonu, azalmış eklem hareket açısı, hepatomegali ve görme bozukluğu gibi sistemik tutulumları üzerine olan etkilerine odaklanmıştır. Bir çalışma ALDURAZYME'in 5 yaşından küçük hastalardaki güvenilirliği ve farmakokinetiği değerlendirilmiştir, ancak bazı etkinlik değerlendirmeleri de dahil edilmiştir. Üçüncü çalışma ALDURAZYME'in farklı doz rejimlerinin güvenilirliğini değerlendirmek için yürütülmüştür.

Bugüne kadar hastalığın nörolojik tutulumlarına karşı yararı kanıtlayan herhangi bir klinik veri gösterilememiştir.

ALDURAZYME'in güvenilirliği ve etkinliği; yaşları 6-43 arasında değişen 45 hastayı kapsayan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Her ne kadar çalışmaya hastalığın tüm özelliklerini taşıyan hastalar alınmışsa da, sadece şiddetli derecede fenotip olan bir hasta dışında hastaların büyük çoğunluğu orta derecede fenotiptir. Çalışmaya alınan hastalar, FVC'si (Zorlu Vital Kapasite) % 80'den az, 6 dakika ayakta kalabilen ve 5 metre yürüeyebilen hastalardır.

Hastalara 26 hafta boyunca her hafta 100 U/kg ALDURAZYME veya plasebo uygulanmıştır. Etkinlik değerlendirmesi için primer etkinlik sonlanım noktası, tahmin edilen normal FVC yüzdesinde değişik ve 6 dakikalık yürüme testinde katedilen gerçek mesafedir. Tüm hastalar daha sonra her hafta 100 U/kg ALDURAZYME'in uygulandığı 3.5 yıl süren (182 hafta) açık uzantı çalışmasına alınmıştır.

26 haftalık tedavi sonrasında, aşağıda gösterildiği gibi plasebo ile karşılaştırıldığında ALDURAZYME ile tedavi edilen hastalar solunum fonksiyonu ve yürüme kabiliyetinde belirgin iyileşme göstermişlerdir.

Faz 3, 26 haftalık tedavide plasebo karşılaştırmalı çalışma				
			p değeri	Güven Aralığı (95%)
FVC'de öngörülen yüzde (yüzde puan)	ortalama	5.6	-	
	median	3.0	0.009	0.9 - 8.6
6 Metre Yürüme Testi (metre)	ortalama	38.1	-	
	median	38.5	0.066	-2.0 - 79.0

Açık uçlu uzatma çalışmasının, 208 haftalık ALDURAZYME/ALDURAZYME grubunda ve 182 haftalık Plasebo/ALDURAZYME grubundaki etkinlikte iyileşme ve/veya beklentileri aşağıda gösterilmiştir.

	ALDURAZYME/ALDURAZYME	Plasebo/ALDURAZYME
	208. hafta	182. hafta
Tedavi öncesi başlangıçtaki ortalama değişim		
FVC'de öngörülen yüzde (%)¹	- 1.2	- 3.3
6 Metre Yürüme Testi (metre)	+ 39.2	+ 19.4
Apne/Hipopne İndeks (AHI)	- 4.0	- 4.8
Omuz hareketi eklem açısı (derece)	+ 13.1	+ 18.3
CHAQ/HAQ Yetersizlik İndeksi²	- 0.43	- 0.26

¹Bu süre içinde FVC'deki yüzde azalma klinik olarak anlamlı değil, ve mutlak akciğer hacmi pediatrik hastalardaki büyümedeki değişiklik ile orantılı olarak artmaya devam edecektir.

²Her iki grup, minimal klinik önemlilik farkını aştı.

Tedavi öncesi karaciğer hacmi bazal seviyede anormal olan 26 hastadan 22'si (% 85), çalışmanın sonunda normal bir karaciğer büyüklüğüne ulaşmıştır. İlk 4 hafta içerisinde üriner GAG (mikrogram/mg kreatinin) salınımında hızlı bir azalma vardı ki bu çalışmanın sonuna kadar devam etmiştir.

Üriner GAG seviyeleri respektif olarak % 77 ile % 66 olarak plasebo/ALDURAZYME grubu ile ALDURAZYME/ALDURAZYME gruplarında azalmıştır; hastaların 3'te 1'i (45 hastadan 15'i) çalışma sonunda normal üriner GAG seviyelerine ulaşmışlardır.

Hastalar arasındaki hastalık görünme heterojenitesini belirlemek için, beş etkinlik değişkenleri (FVC'de öngörülen normal yüzde, 6 metre yürüme testi mesafesi, omuz hareket eklem açısı, AHI ve görmede keskinlik) arasındaki klinik olarak anlamlı değişikliklerin özetlendiği birleşik sonuç noktası kullanılmıştır. Genel cevaplar 26 hastada (% 58) iyileşme, 10 hastada (% 22) değişiklik yok ve 9 hastada (% 20) kötüleşme şeklindedir.

ALDURAZYME'in dahil edilme tarihinde 5 yaşından küçük, 20 hastadaki güvenilirlik ve farmakokinetiğinin başlıca ortaya koyulduğu faz 2, açık uçlu, 1 yıl çalışması yürütülmüştür (16 hasta şiddetli fenotip ve 4 hasta orta fenotip). Hastalar toplam 52 hafta boyunca haftalık 100 U/kg ALDURAZYME almışlardır. 4 Hasta, 22 haftadaki yükselen üriner GAG seviyeleri nedeniyle son 26 hafta boyunca 200 U/kg'a kadar artan bir doz almışlardır.

18 hasta çalışmayı tamamlamıştır. ALDURAZYME her iki dozda iyi tolere edilmiştir. Ortalama üriner GAG seviyesi 13. haftada % 50 imiş ve çalışmanın sonunda % 61 azalmıştır. Çalışma tamamlandığında, tüm hastaların karaciğer boyutunda küçülme görülmüştür ve % 50'si (9/18) normal karaciğer boyutuna sahipti. Hafif ventriküler hipertrofisi olan hastaların oranı % 53'ten (10/19), % 17'ye (3/18) düşmüş, ve ortalama sol ventrikül kitlesi normale dönmüştü. Bazı hastalar yaş Z skorunda, boy (n=7) ve kilo (n=3)'da artış göstermişlerdir. Şiddetli fenotipli daha genç hastalar (<2.5 yaş) ve orta fenotipli 4 hasta, mental gelişimde normal bir oran sergilemişlerdir, halbuki şiddetli fenotipli yaşlı hastalardaki biliş sınırlı ya da kazanç mümkün değildir.

ALDURAZYME'in farklı doz rejimlerinin üriner GAG, karaciğer hacmi ve 6 metre yürüme testi üzerine olan farmakodinamik etkilerini değerlendirmek için bir faz 4 çalışması yürütülmüştür. Bu 26 haftalık açık uçlu çalışmada, 33 MPS 1 hastası şu 4 doz rejiminden 1'ini almışlardır: her hafta 100 U/Kg İV (önerilen), her hafta 200 U/Kg İV, 2 haftada bir 200 U/Kg İV veya 2 haftada bir 300 U/Kg İV. Yüksek dozun, önerilen doz'a olan belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir. 2 haftada bir 200 U/Kg İV infüzyon, haftalık infüzyonda güçlük çekenler için alternatif rejim olarak kabul edilebilir; ancak bu iki farklı doz rejiminin uzun dönemde ekivalant olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Bu tıbbi ürün, "istisnai koşullar" altında ruhsatlandırılmıştır.

Hastalık seyrek görüldüğünden, bu tıbbi ürünle ilgili tüm bilgilerin elde edilmesi mümkün görünmemektedir.

Sağlık Bakanlığı, her yıl elde edildikçe yeni bilgileri yayınlayacak ve bunlar KÜB'lerde zorunlu olarak yenilenecektir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Geçerli değildir.

Dağılım:

Laronidaz'ın 100 U/kg olarak 240 dakikada intravenöz infüzyon yoluyla uygulanması sonrasında, farmakokinetik özellikler 1., 12. ve 26. haftada ölçülmüştür.

Parametreler	İnfüzyon 1	İnfüzyon 12	İnfüzyon 26
	Ortalama ± Standart Sapma	Ortalama ± Standart Sapma	Ortalama ± Standart Sapma
C_{mks} (U/mL)	0.197 ± 0.052	0.210 ± 0.079	0.302 ± 0.089
EAA_∞ (saat•U/mL)	0.930 ± 0.214	0.913 ± 0.445	1.191 ± 0.451
CL (mL/dk/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} (saat)	3.61 ± 0.894	2.02 ± 1.26	1.94 ± 1.09

C_{maks} zamanla artış göstermiştir. Muhtemelen antikör oluşumu ve/veya karaciğer volümünün azalmasına bağlı olarak, devam eden tedavi ile dağılım hacmi azalmıştır.

5 yaşından küçük hastalardaki farmakokinetik profil, daha yaşlı ve daha az şiddetli etkilenmiş hastalara yakındır.

Biyotransformasyon:

Laronidaz bir proteindir ve peptid hidrolizi ile metabolik olarak bozunması beklenmektedir. Dolayısıyla, karaciğer fonksiyon bozukluğunun klinik olarak anlamlı ölçüde laronidazın farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Laronidaz'ın renal eliminasyonu ise, atılım için minör bir yol olarak gözükmemektedir (Bkz. bölüm 4.2.).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Preklinik veriler, güvenilirlik farmakolojisi, tek doz toksisitesi, tekrarlayan doz toksisitesi ve üreme toksisitesi üzerine insanlara yönelik özel bir zararlı etki göstermemiştir. Genotoksik veya karsinojenik potansiyeli beklenmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Sodyum fosfat monobazik, monohidrat
Sodyum fosfat dibazik, heptahidrat
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından, ALDURAZYME Bölüm 6.6'da belirtilenlerden başka diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Raf Ömrü : 36 ay

Seyreltme sonrası raf ömrü : Mikrobiyolojik güvenlik açısından, seyreltilmiş ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacaksa, seyreltme işleminin kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmış olması şartı ile 24 saatten fazla olmamak şartı ile 2 °C – 8 °C'de saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

2 °C – 8°C'de (buzdolabında) saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 ml'lik, Tip I, cam flakon
Silikonize klorobutil tıpa
Al mühür / polipropilen flip-off kapışon
1 flakonluk ambalajlarda

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrollü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrollü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir ifadesi ilave edilmelidir.

Her bir ALDURAZYME flakonu tek kullanımlıktır. İnfüzyon için konsantrre çözelti, aseptik teknik kullanılarak % 0.9 NaCl (i.v.) çözeltisi ile seyreltilmelidir. Seyreltilen ALDURAZYME çözeltisinin 0.2 mikrometre'lik iç filtresi olan bir infüzyon seti ile uygulanması tavsiye edilmektedir.

ALDURAZYME İnfüzyonunun Hazırlanması (Aseptik Teknik Kullanınız)

- Hastanın vücut ağırlığına göre seyreltilecek flakon sayısı belirlenir. Belirlenen miktardaki flakon uygulamadan yaklaşık 20 dakika önce oda sıcaklığına gelmesi için buzdolabından çıkarılır.
- Seyreltme öncesi her bir flakon yabancı madde ve renklenme açısından göz ile kontrol edilir. Berrak/hafif bulanık ve renksiz/açık sarı renkli çözelti herhangi bir gözle görülebilir partikül içermemelidir. Yabancı madde içeren veya renklenme görülen flakonlar kullanılmamalıdır.
- Hastanın vücut ağırlığına göre toplam infüzyon hacmi belirlenir. Vücut ağırlığı 20 kg'dan az veya eşit ise 100 ml'ye, vücut ağırlığı 20 kg'dan fazla ise 250 ml'ye % 0.9 NaCl (i.v.) ile seyreltilir.
- Gerekli miktarda % 0.9 NaCl (i.v.) çözeltisi alınarak infüzyon setine alınır.
- ALDURAZYME çözeltisi flakonlardan alınarak, gerekli miktarda çözelti birleştirilir.
- ALDURAZYME çözeltileri infüzyon setindeki % 0.9 NaCl (i.v.) çözeltisine eklenir.
- İnfüzyonluk çözelti yavaşça karıştırılır.
- Kullanım öncesi çözelti yabancı madde açısından göz ile kontrol edilir. Sadece berrak, renksiz ve herhangi bir gözle görülebilir partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Genzyme Europe B.V. Hollanda lisansı ile Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No: 193 Levent-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

123/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 10.10.2007

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN REVİZYON TARİHİ

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALDURAZYME 100 U/ml IV infüzyon için konsantré çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml 100 U (yaklaşık 0.58 mg) laronidaz içerir.

Her bir 5 ml'lik flakon 500 U laronidaz içerir.

Aktivite birimi (U), dakikada hidrolize olan bir mikromol substrat (4-MUI) olarak tanımlanmaktadır.

Laronidaz, insan α -L-iduronidaz'ın rekombinant formudur ve memeli Çin Hamster Over (Mammalian Chinese Hamster Ovary/CHO) hücre kültürü kullanılarak rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir.

Yardımcı Madde(ler):

Sodyum klorür 43.9 mg

Yardımcı maddeler için Bkz. Bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantré çözelti

Berrak/hafif opelasans ve renksiz/açık sarı renkli çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ALDURAZYME, Mukopolisakkaridoz I (MPS I; α -L-iduronidaz eksikliği) tanısı konmuş hastalarda, hastalığın nörolojik olmayan bulgularını tedavi etmek amacıyla uzun süreli enzim replasman tedavisinde endikedir (Bkz. 5.1 Farmakodinamik Özellikleri).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ALDURAZYME'in tavsiye edilen dozu vücut ağırlığına göre her hafta bir intravenöz infüzyon yoluyla verilen 100 U/kg'dır. Başlangıçtaki infüzyon hızı olan 2 U/kg/saat, hasta tarafından tolere ediliyorsa, her 15 dakikada artırılarak maksimum 43 U/kg/saat değerine kadar çıkabilir. Uygulanacak toplam hacim yaklaşık 3-4 saat içinde verilmelidir (Ön tedavi bilgisi için Bkz. 4.4. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri ve kullanım bilgileri için Bkz. 6.6. Kullanma Talimatı).

Uygulama şekli:

ALDURAZYME tedavisi, MPS I veya diğer kalıtsal metabolik hastalıkların tedavisinde deneyimli olan doktorlar tarafından takip edilmelidir. ALDURAZYME uygulaması, acil durumlarda kullanılmak üzere hayata döndürücü cihazların olduğu uygun klinik koşullarda yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği**

Böbrek ve karaciğer yetersizliği olan hastalarda ALDURAZYME'in güvenlilik ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla bu hastalarda herhangi bir doz rejimi tavsiyesi yapılamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekli değildir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üstündeki hastalarda ALDURAZYME'in güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Dolayısıyla bu hastalarda herhangi bir doz rejimi tavsiyesi yapılamamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya formülasyonda yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı şiddetli aşırı duyarlılık (anaflaktik reaksiyon). (Bkz. 4.4. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri ve 4.8. İstenmeyen Etkiler)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ALDURAZYME ile tedavi edilen hastalarda infüzyon sırasında veya infüzyon yapılan günün sonuna kadar olan sürede advers etki olarak tanımlanan infüzyona bağlı reaksiyonlar oluşabilir (Bkz. 4.8. İstenmeyen Etkiler). Bazı infüzyona bağlı reaksiyonlar şiddetli olabilir.

ALDURAZYME ile tedavi edilen hastalar yakından takip edilmeli ve tüm infüzyona bağlı reaksiyonlar, gecikmiş reaksiyonlar ve olası immünolojik reaksiyonlar rapor edilmelidir. Antikor oluşum durumu da düzenli olarak takip edilmeli ve rapor edilmelidir.

Daha önceden altta yatan ciddi üst solunum yolu tutulumu olan hastalarda, infüzyon ile ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir. Bundan dolayı özellikle bu hastalar yakından takip edilmeli ve sadece acil tıbbi resusitasyon ekipmanının hazır bulunduğu, klinik donanımın uygun olduğu yerlerde ALDURAZYME infüzyonu almalıdırlar.

ALDURAZYME infüzyonu sırasında altta yatan akut bir hastalığı bulunanlar, daha büyük bir infüzyona bağlı advers etki riski taşırlar. ALDURAZYME tedavisi öncesinde bu hastaların klinik durumları daha dikkatli değerlendirilmelidir.

Faz 3 klinik çalışmalara göre, çoğunlukla tedavinin başlangıcından sonraki ilk 3 ay içerisinde hastaların tamamına yakınının laronidaza karşı IgG antikorları geliştirmesi beklenmektedir.

Antikor geliştiren veya infüzyona bağlı reaksiyon gözlenen hastalar laronidaz uygulanması sırasında dikkatle tedavi edilmelidir (Bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar ve 4.8 İstenmeyen Etkiler)

Klinik çalışmalardaki infüzyona bağlı reaksiyonlar, infüzyon hızının düşürülmesi ve (ön)tedavi olarak uygulanan antihistaminiklerle ve/veya antipiretiklerle (parasetamol veya ibuprofen) kontrol altına alınabilir, böylece hastanın tedaviye devam etmesi sağlanabilir.

Tedaviye uzun süre ara verilmesinden sonra devam edilmesi konusunda deneyim az olduğundan, teorik olarak aşırı duyarlılık reaksiyonlarındaki artmış risk açısından dikkatli olunmalıdır.

ALDURAZYME'in ilk defa uygulanması veya tekrar uygulanması durumunda, oluşabilecek potansiyel infüzyona bağlı reaksiyonları en aza indirmek için, hastaların infüzyondan yaklaşık 60 dakika önce ön tedavi olarak antihistaminik ve/veya antipiretiklerle tedavi edilmesi önerilmektedir. Eğer klinik olarak endikasyonu varsa, daha sonra uygulanacak olan ALDURAZYME infüzyonlarında ön tedavi yapılması düşünölmelidir.

Hafif veya orta dereceli infüzyona bağlı reaksiyonlar gözlenmesi durumunda, antihistaminikler ve parasetamol/ibuprofen tedavisi ve/veya reaksiyon oluştuğu zamandaki infüzyon hızının yarıya düşürülmesi düşünölmelidir.

Tek başına şiddetli bir infüzyona bağlı reaksiyon gözlenmesi durumunda, infüzyon semptomlar düzelene kadar durdurulmalı ve antihistaminikler ve parasetamol/ibuprofen ile tedavi düşünölmelidir. İnfüzyona, reaksiyon oluştuğu zamandaki infüzyon hızı ½ ile ¼ arasında düşürölerek tekrar başlatılabilir.

Orta derecede, tekrarlayan bir infüzyona bağlı reaksiyon veya tek başına şiddetli derecede infüzyona bağlı reaksiyon gözlenmesi durumunda, ön tedavi (antihistaminikler ve parasetamol/ibuprofen ve/veya kortikosteroidler) ve infüzyon hızının reaksiyon oluştuğu zamandaki infüzyon hızının ½ ile ¼ arasına düşürölmesi düşünölmelidir.

Her bir intravenöz protein preparatında olduğu gibi, şiddetli derecede alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir. Bu reaksiyonların oluşması durumunda ALDURAZYME tedavisinin hemen kesilmesi önerilmektedir ve uygun medikal tedavi başlatılmalıdır. Acil tedavideki mevcut medikal standartlar gözden geçirilmelidir.

Bu tıbbi ürün sodyum içerir ve intravenöz % 0.9 Sodyum klorür ile uygulanır (Bkz bölüm 6.6). Bu, sodyum diyeti kontrolü altındaki hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tıbbi ürünlerle ilgili herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Metabolizması nedeniyle laronidazın sitokrom P450'den kaynaklanan etkileşimler için uygun bir aday olduğu söylenemez.

ALDURAZYME, laronidazın hücreler tarafından alımında potansiyel etkileşim riski nedeni ile klorokin veya prokainle birlikte kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

Gebelik dönemi:

ALDURAZYME açıkça gerekli olmadığı sürece gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

ALDURAZYME'in gebe kadınlarda kullanımına dair veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal/föetal gelişim, üreme ve post natal gelişim üzerine direkt veya indirekt zararlı bir etki göstermemiştir (Bkz. 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi:

Laronidaz süte geçebilir. Yeni doğanların anne sütü yoluyla laronidaza maruz kalmasının neden olacağı etkiler ile ilgili yeterli veri olmadığından, ALDURAZYME kullanırken emzirmenin durdurulması tavsiye edilmektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

ALDURAZYME'in insanlarda üreme yeteneğine etkisi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makina kullanımı üzerine etkisi incelenmemiştir.

4.8. İstenmeyen Etkiler

Klinik çalışmalardaki istenmeyen etkilerin büyük bir kısmı [Faz 3 çalışmadaki (4 yıla kadar tedavi edilen) hastaların % 53'ünde ve 5 çalışmadaki (1 yıla kadar) hastaların % 35'inde] infüzyon ile ilişkili olay olarak sınıflandırılmıştır. İnfüzyona bağlı advers etkilerinin bazıları şiddetlidir. Zamanla birlikte bu reaksiyonların sayıları azalır. En sık ilaç advers etkiler: baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, kaşıntı, artralji, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı, flushing, yüksek ateş, infüzyon bölgesinde reaksiyonlar, kan basıncı artışı, oksijen satürasyon düşüşü, taşikardi ve titremedir.

Faz 3 ve onun uzatma dönemi çalışması süresince, 4 yıla kadar tedavi edilen, 5 yaş ve üstü, 45 hastadaki ALDURAZYME'a karşı oluşan ilaca bağlı advers etkilerin sıklığının takip eden sınıflandırması kullanılarak aşağıda listelenmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Az sayıda hasta popülasyonu nedeniyle tek bir hastada görülen advers etki yaygın olarak sınıflandırılmıştır.

MedDRA Sistem Organ Sınıflaması	MedDRA Tercih edilen terim	Sıklık
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik reaksiyon Serokonversiyon	Yaygın Yaygın
Psikiyatrik hastalıklar	Huzursuzluk	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın
	Parestezi, baş dönmesi	Yaygın
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Yaygın
Vasküler hastalıklar	Flushing	Çok yaygın
	Hipotansiyon, solgunluk, periferik soğukluk	Yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Solunum sıkıntısı, dispne, öksürük	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Bulanti, karın ağrısı	Çok yaygın
	Kusma, ishal	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşıntı	Çok yaygın
	Anjionörotik ödem, yüzde şişme, ürtiker, pruritus, soğuk terleme, alopesia, hiperhidrosis	Yaygın
Kas iskelet ve bağ dokusu hastalıkları	Artropati, artralji, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı	Çok yaygın
	Kas iskelet ağrısı	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yüksek ateş, infüzyon bölgesinde reaksiyon	Çok yaygın
	Titreme, sıcak hissetme, soğuk hissetme, yorgunluk, grip benzeri hastalık	Yaygın
Araştırmalar	Vücut ısısı artışı, oksijen satürasyon azalışı	Yaygın

Önceden solunum yolu tutulumu olan bir hastada, infüzyonun başlamasından üç saat sonra (tedavinin 62'nci haftası), ürtiker ve trakeostomi gerektiren hava yolu obstrüksiyonundan oluşan ciddi bir reaksiyon gelişmiştir. Bu hastada IgE pozitif test edilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, aralarında bazıları ciddi olan yüksek ateş, titreme, kusma, taşipne, eritem ve siyanoz gibi infüzyonla ilişki reaksiyonlar bildirilmiştir. Ayrıca daha önceden MPS I ile ilişkili üst solunum yolu ve pulmoner tutulumu hikayesi olan birkaç hastada, bronkospazm, solunum arresti ve yüz ödemi görülmüştür (Bkz bölüm 4.4)

ALDURAZYME ile tedavi edilen hastalarda ekstrasvazyon rapor edilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler.:

Pediyatrik popülasyon

5 yaş altı ve özellikle şiddetli fenotipi olan toplam 20 hastalık bir faz 2 çalışması boyunca tedavi alanlarda, ALDURAZYME'a karşı rapor edilen advers etkiler aşağıda listelenmiştir. Advers etkiler şiddete göre hafiften ağıra doğrudur.

MedDRA Sistem Organ Sınıflaması	MedDRA Tercih edilen	Sıklık
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Çok yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yüksek ateş	Çok yaygın
	Titreme	Çok yaygın
Araştırmalar	Kan basıncında yükselme	Çok yaygın
	Oksijen saturasyonunda düşüş	Çok yaygın

33 MPS I hastasının bir faz 4 çalışmadaki, 4 dozdan 1'ini aldığı doz rejimleri: haftalık 100 U/Kg İV (önerilen), haftalık 200 U/Kg İV, 2 haftada bir 200 U/Kg İV veya 2 haftada bir 300 U/Kg İV. Önerilen doz grubu, ilaç ve infüzyon advers etkisinin en az görüldüğü hasta sayısına sahiptir. İnfüzyona bağlı advers etkilerin tipleri diğer klinik çalışmadakilere benzerdir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup : Enzimler
ATC kodu : A16AB05

Mukopolisakkarid depolama bozuklukları glikosaminoglikanların (GAGs) katabolizmaları için gerekli olan spesifik lizozomal enzimlerin eksikliği ile oluşurlar. MPS I, dermatan sülfat ve heparan sülfatın terminal α -L-iduronik artıklarının hidrolizini katalize eden lizozomal hidrolaz olan α -L-iduronidazın eksikliği ile karakterize, heterojen ve multisistemik bir bozukluktur. α -L-iduronidaz aktivitesinin azalması veya eksikliği sonucunda birçok hücre tipi ve dokusunda glikozaminoglikanların (GAGs), dermatan sülfat ve heparan sülfatın birikmesine neden olmaktadır.

Enzim replasman tedavisinin amacı, birikmiş olan substratın hidrolize olması için yeterli enzim aktivitesini sağlamak ve daha fazla birikmeyi önlemektir. İntravenöz infüzyondan sonra, laronidaz sistem tarafından hızlıca taşınır ve muhtemelen mannose -6 fosfat reseptörleri yoluyla hücrelerdeki lizozomlara alınır.

Saflaştırılmış laronidaz molekül ağırlığı yaklaşık 83 kD olan bir glikoproteindir. Laronidaz, N-terminusun parçalanmasıyla 628 aminoasitten oluşmuştur. Molekül oligosakkarid modifikasyon bölgelerine bağlanmış 6 azot içermektedir.

ALDURAZYME ile yapılan iki klinik çalışma esas olarak MPS I'in hepatomegali, eklem katılığı, kısıtlayıcı akciğer hastalığı, üst solunum yolu tıkanıklığı ve göz hastalığı gibi sistemik yerleşimlerini değerlendirmek üzere odaklanmıştır. Bugüne kadar hastalığın nörolojik yerleşimleri üzerindeki faydasını gösteren bir klinik veri mevcut değildir.

ALDURAZYME'in etkinliği ve güvenilirliğini belirleyebilmek için üç klinik çalışma yürütülmüştür. Klinik çalışmalardan biri ALDURAZYME'in MPS I'in kötü dayanıklılık, restriktif akciğer hastalığı, üst solunum yolu obstrüksiyonu, azalmış eklem hareket açısı, hepatomegali ve görme bozukluğu gibi sistemik tutulumları üzerine olan etkilerine odaklanmıştır. Bir çalışma ALDURAZYME'in 5 yaşından küçük hastalardaki güvenilirliği ve farmakokinetiği değerlendirilmiştir, ancak bazı etkinlik değerlendirmeleri de dahil edilmiştir. Üçüncü çalışma ALDURAZYME'in farklı doz rejimlerinin güvenilirliğini değerlendirmek için yürütülmüştür.

Bugüne kadar hastalığın nörolojik tutulumlarına karşı yararı kanıtlayan herhangi bir klinik veri gösterilememiştir.

ALDURAZYME'in güvenilirliği ve etkinliği; yaşları 6-43 arasında değişen 45 hastayı kapsayan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Her ne kadar çalışmaya hastalığın tüm özelliklerini taşıyan hastalar alınmışsa da, sadece şiddetli derecede fenotip olan bir hasta dışında hastaların büyük çoğunluğu orta derecede fenotiptir. Çalışmaya alınan hastalar, FVC'si (Zorlu Vital Kapasite) % 80'den az, 6 dakika ayakta kalabilen ve 5 metre yürüeyebilen hastalardır.

Hastalara 26 hafta boyunca her hafta 100 U/kg ALDURAZYME veya plasebo uygulanmıştır. Etkinlik değerlendirmesi için primer etkinlik sonlanım noktası, tahmin edilen normal FVC yüzdesinde değişik ve 6 dakikalık yürüme testinde katedilen gerçek mesafedir. Tüm hastalar daha sonra her hafta 100 U/kg ALDURAZYME'in uygulandığı 3.5 yıl süren (182 hafta) açık uzantı çalışmasına alınmıştır.

26 haftalık tedavi sonrasında, aşağıda gösterildiği gibi plasebo ile karşılaştırıldığında ALDURAZYME ile tedavi edilen hastalar solunum fonksiyonu ve yürüme kabiliyetinde belirgin iyileşme göstermişlerdir.

Faz 3, 26 haftalık tedavide plasebo karşılaştırmalı çalışma				
			p değeri	Güven Aralığı (95%)
FVC'de öngörülen yüzde (yüzde puan)	ortalama	5.6	-	
	median	3.0	0.009	0.9 - 8.6
6 Metre Yürüme Testi (metre)	ortalama	38.1	-	
	median	38.5	0.066	-2.0 - 79.0

Açık uçlu uzatma çalışmasının, 208 haftalık ALDURAZYME/ALDURAZYME grubunda ve 182 haftalık Plasebo/ALDURAZYME grubundaki etkinlikte iyileşme ve/veya beklentileri aşağıda gösterilmiştir.

	ALDURAZYME/ALDURAZYME	Plasebo/ALDURAZYME
	208. hafta	182. hafta
Tedavi öncesi başlangıçtaki ortalama değişim		
FVC'de öngörülen yüzde (%)¹	- 1.2	- 3.3
6 Metre Yürüme Testi (metre)	+ 39.2	+ 19.4
Apne/Hipopne İndeks (AHI)	- 4.0	- 4.8
Omuz hareketi eklem açısı (derece)	+ 13.1	+ 18.3
CHAQ/HAQ Yetersizlik İndeksi²	- 0.43	- 0.26

¹Bu süre içinde FVC'deki yüzde azalma klinik olarak anlamlı değil, ve mutlak akciğer hacmi pediatrik hastalardaki büyümedeki değişiklik ile orantılı olarak artmaya devam edecektir.

²Her iki grup, minimal klinik önemlilik farkını aştı.

Tedavi öncesi karaciğer hacmi bazal seviyede anormal olan 26 hastadan 22'si (% 85), çalışmanın sonunda normal bir karaciğer büyüklüğüne ulaşmıştır. İlk 4 hafta içerisinde üriner GAG (mikrogram/mg kreatinin) salınımında hızlı bir azalma vardı ki bu çalışmanın sonuna kadar devam etmiştir.

Üriner GAG seviyeleri respektif olarak % 77 ile % 66 olarak plasebo/ALDURAZYME grubu ile ALDURAZYME/ALDURAZYME gruplarında azalmıştır; hastaların 3'te 1'i (45 hastadan 15'i) çalışma sonunda normal üriner GAG seviyelerine ulaşmışlardır.

Hastalar arasındaki hastalık görünme heterojenitesini belirlemek için, beş etkinlik değişkenleri (FVC'de öngörülen normal yüzde, 6 metre yürüme testi mesafesi, omuz hareket eklem açısı, AHI ve görmede keskinlik) arasındaki klinik olarak anlamlı değişikliklerin özetlendiği birleşik sonuç noktası kullanılmıştır. Genel cevaplar 26 hastada (% 58) iyileşme, 10 hastada (% 22) değişiklik yok ve 9 hastada (% 20) kötüleşme şeklindedir.

ALDURAZYME'in dahil edilme tarihinde 5 yaşından küçük, 20 hastadaki güvenilirlik ve farmakokinetiğinin başlıca ortaya koyulduğu faz 2, açık uçlu, 1 yıl çalışması yürütülmüştür (16 hasta şiddetli fenotip ve 4 hasta orta fenotip). Hastalar toplam 52 hafta boyunca haftalık 100 U/kg ALDURAZYME almışlardır. 4 Hasta, 22 haftadaki yükselen üriner GAG seviyeleri nedeniyle son 26 hafta boyunca 200 U/kg'a kadar artan bir doz almışlardır.

18 hasta çalışmayı tamamlamıştır. ALDURAZYME her iki dozda iyi tolere edilmiştir. Ortalama üriner GAG seviyesi 13. haftada % 50 imiş ve çalışmanın sonunda % 61 azalmıştır. Çalışma tamamlandığında, tüm hastaların karaciğer boyutunda küçülme görülmüştür ve % 50'si (9/18) normal karaciğer boyutuna sahipti. Hafif ventriküler hipertrofisi olan hastaların oranı % 53'ten (10/19), % 17'ye (3/18) düşmüş, ve ortalama sol ventrikül kitlesi normale dönmüştü. Bazı hastalar yaş Z skorunda, boy (n=7) ve kilo (n=3)'da artış göstermişlerdir. Şiddetli fenotipli daha genç hastalar (<2.5 yaş) ve orta fenotipli 4 hasta, mental gelişimde normal bir oran sergilemişlerdir, halbuki şiddetli fenotipli yaşlı hastalardaki biliş sınırlı ya da kazanç mümkün değildir.

ALDURAZYME'in farklı doz rejimlerinin üriner GAG, karaciğer hacmi ve 6 metre yürüme testi üzerine olan farmakodinamik etkilerini değerlendirmek için bir faz 4 çalışması yürütülmüştür. Bu 26 haftalık açık uçlu çalışmada, 33 MPS 1 hastası şu 4 doz rejiminden 1'ini almışlardır: her hafta 100 U/Kg İV (önerilen), her hafta 200 U/Kg İV, 2 haftada bir 200 U/Kg İV veya 2 haftada bir 300 U/Kg İV. Yüksek dozun, önerilen doz'a olan belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir. 2 haftada bir 200 U/Kg İV infüzyon, haftalık infüzyonda güçlük çekenler için alternatif rejim olarak kabul edilebilir; ancak bu iki farklı doz rejiminin uzun dönemde ekivalant olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Bu tıbbi ürün, "istisnai koşullar" altında ruhsatlandırılmıştır.

Hastalık seyrek görüldüğünden, bu tıbbi ürünle ilgili tüm bilgilerin elde edilmesi mümkün görünmemektedir.

Sağlık Bakanlığı, her yıl elde edildikçe yeni bilgileri yayımlayacak ve bunlar KÜB'lerde zorunlu olarak yenilenecektir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Geçerli değildir.

Dağılım:

Laronidaz'ın 100 U/kg olarak 240 dakikada intravenöz infüzyon yoluyla uygulanması sonrasında, farmakokinetik özellikler 1., 12. ve 26. haftada ölçülmüştür.

Parametreler	İnfüzyon 1 Ortalama ± Standart Sapma	İnfüzyon 12 Ortalama ± Standart Sapma	İnfüzyon 26 Ortalama ± Standart Sapma
C _{mks} (U/mL)	0.197 ± 0.052	0.210 ± 0.079	0.302 ± 0.089
EAA _∞ (saat•U/mL)	0.930 ± 0.214	0.913 ± 0.445	1.191 ± 0.451
CL (mL/dk/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} (saat)	3.61 ± 0.894	2.02 ± 1.26	1.94 ± 1.09

C_{maks} zamanla artış göstermiştir. Muhtemelen antikör oluşumu ve/veya karaciğer volümünün azalmasına bağlı olarak, devam eden tedavi ile dağılım hacmi azalmıştır.

5 yaşından küçük hastalardaki farmakokinetik profil, daha yaşlı ve daha az şiddetli etkilenmiş hastalara yakındı.

Biyotransformasyon:

Laronidaz bir proteindir ve peptid hidrolizi ile metabolik olarak bozunması beklenmektedir. Dolayısıyla, karaciğer fonksiyon bozukluğunun klinik olarak anlamlı ölçüde laronidazın farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Laronidaz'ın renal eliminasyonu ise, atılım için minör bir yol olarak gözükmemektedir (Bkz. bölüm 4.2.).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Preklinik veriler, güvenilirlik farmakolojisi, tek doz toksisitesi, tekrarlayan doz toksisitesi ve üreme toksisitesi üzerine insanlara yönelik özel bir zararlı etki göstermemiştir. Genotoksik veya karsinojenik potansiyeli beklenmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Sodyum fosfat monobazik, monohidrat
Sodyum fosfat dibazik, heptahidrat
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından, ALDURAZYME Bölüm 6.6'da belirtilenlerden başka diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Raf Ömrü : 36 ay .

Seyreltme sonrası raf ömrü : Mikrobiyolojik güvenlik açısından, seyreltilmiş ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacaksa, seyreltme işleminin kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmış olması şartı ile 24 saatten fazla olmamak şartı ile 2 °C – 8 °C'de saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

2 °C – 8°C'de (buzdolabında) saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 ml'lik, Tip I, cam flakon
Silikonize klorobutil tıpa
Al mühür / polipropilen flip-off kapışon
1 flakonluk ambalajlarda

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrollü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrollü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir ifadesi ilave edilmelidir.

Her bir ALDURAZYME flakonu tek kullanımlıktır. İnfüzyon için konsantr e  ozelti, aseptik teknik kullanılarak % 0.9 NaCl (i.v.)  ozeltisi ile seyreltilmelidir. Seyreltilen ALDURAZYME  ozeltisinin 0.2 mikrometre'lik i  filtresi olan bir infüzyon seti ile uygulanması tavsiye edilmektedir.

ALDURAZYME İnfüzyonunun Hazırlanması (Aseptik Teknik Kullanınız)

- Hastanın vücut ağırlığına göre seyreltilecek flakon sayısı belirlenir. Belirlenen miktardaki flakon uygulamadan yaklaşık 20 dakika önce oda sıcaklığına gelmesi için buzdolabından çıkarılır.
- Seyreltme öncesi her bir flakon yabancı madde ve renklenme açısından göz ile kontrol edilir. Berrak/hafif bulanık ve renksiz/açık sarı renkli  ozelti herhangi bir gözle görülebilir partikül içermemelidir. Yabancı madde içeren veya renklenme görülen flakonlar kullanılmamalıdır.
- Hastanın vücut ağırlığına göre toplam infüzyon hacmi belirlenir. Vucüt ağırlığı 20 kg'dan az veya eşit ise 100 ml'ye, vucüt ağırlığı 20 kg'dan fazla ise 250 ml'ye % 0.9 NaCl (i.v.) ile seyreltilir.
- Gerekli miktarda % 0.9 NaCl (i.v.)  ozeltisi alınarak infüzyon setine alınır.
- ALDURAZYME  ozeltisi flakonlardan alınarak, gerekli miktarda  ozelti birleştirilir.
- ALDURAZYME  ozeltileri infüzyon setindeki % 0.9 NaCl (i.v.)  ozeltisine eklenir.
- İnfüzyonluk  ozelti yavaşça karıştırılır.
- Kullanım öncesi  ozelti yabancı madde açısından göz ile kontrol edilir. Sadece berrak, renksiz ve herhangi bir gözle görülebilir partikül içermeyen  ozeltiler kullanılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Genzyme Europe B.V. Hollanda lisansı ile Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No: 193 Levent-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

123/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 10.10.2007

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN REVİZYON TARİHİ