

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALDURAZYME 100 U/mL IV infüzyon için konsantre çözelti
Steril

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):

Her 5 mL'lik flakon 1,29 mmol sodyum içermektedir
Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti
Berrak ila hafif opalesan ve renksiz ila soluk sarı arası bir 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.Bölüm 5.1)

4.2. Pozoloji ve 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.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ALDURAZYME'in tavsiye edilen dozu vücut ağırlığına göre her hafta bir intravenöz infüzyon yoluyla verilen 100 U/kg'dır.



Uygulama şekli:

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 (Tedavi öncesine ilişkin bilgi için bkz.Bölüm 4.4 ve tıbbi ürünün uygulamadan önce seyreltilmesine ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.)

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

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

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekli değildir.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya formülasyonda yer alan Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı şiddetli aşırı duyarlılık (anaflaktik reaksiyon). (bkz. Bölüm 4.4. ve Bölüm 4.8.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi dahil)**

ALDURAZYME ile tedavi edilen hastalarda anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8.). Bu reaksiyonların bazıları hayatı tehdit edici niteliktedir ve solunum yetmezliği/sıkıntısı, stridor, obstrüktif hava yolu bozukluğu, hipoksi, hipotansiyon, bradikardi ve ürtikeri içermektedir.

ALDURAZYME uygulandığında, kardiyopulmoner resüsitasyon ekipmanı da dahil olmak üzere uygun tıbbi destek önlemleri hazır bulundurulmalıdır.

Anafilaksi veya diğer ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkarsa, ALDURAZYME infüzyonu derhal durdurulmalıdır. MPS I hastalarında epinefrin kullanımı düşünülüyorsa, bu hastalarda koroner arter hastalığı prevalansının artması nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Şiddetli aşırı duyarlılığı olan hastalarda ALDURAZYME'a karşı desensitizasyon işlemi düşünülebilir. Ürünün yeniden uygulanmasına karar verilirse, uygun resüsitasyon önlemleri hazır edilerek çok dikkatli olunmalıdır.

Hafif veya orta derecede aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşur ise infüzyon hızı yavaşlatılabilir veya geçici olarak durdurulabilir.

Hasta infüzyonu tolere ettiğinde, onaylanan doza ulaşmak için doz artırılabilir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (İİR'ler)



ALDURAZYME ile tedavi edilen hastalarda infüzyon sırasında veya infüzyon gününün sonuna kadar meydana gelen ilgili herhangi bir advers olay olarak tanımlanan İİR'ler rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

ALDURAZYME infüzyonu sırasında altta yatan akut bir hastalığı olan hastaların İİR'ler açısından daha büyük risk altında olduğu görülmektedir. ALDURAZYME tedavisi öncesinde bu hastaların klinik durumları daha dikkatli değerlendirilmelidir.

ALDURAZYME'in ilk uygulanmasında veya tedavinin kesilmesinin ardından yeniden uygulanması durumunda, olası İİR oluşumunu en aza indirmek için hastalara infüzyonun başlamasından yaklaşık 60 dakika önce tedavi öncesi ilaçların (antihistaminikler ve/veya antipiretikler) uygulanması önerilir. Klinik olarak endike ise, tedavi öncesi ilaçların ardından ALDURAZYME infüzyonlarının uygulanması düşünülmelidir. Tedavinin uzun süreli kesilmesinin ardından tedaviye yeniden başlanması konusunda çok az deneyim olduğundan, tedavinin kesilmesinden sonra aşırı duyarlılık reaksiyonu riskinin teorik olarak artması nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Daha önceden altta yatan ciddi üst solunum yolu tutulumu olan hastalarda, ciddi IAR'ler rapor edilmiştir ve bundan dolayı özellikle bu hastalar yakından takip edilmeli ve sadece acil tıbbi resusitasyon ekipmanının hazır bulunduğu, klinik donanımın uygun olduğu yerlerde ALDURAZYME infüzyonu almalıdırlar.

Tek bir şiddetli İİR durumunda, semptomlar ortadan kalkana kadar infüzyon durdurulmalı ve semptomatik tedavi (örn. antihistaminikler ve antipiretikler/antiinflamatuvarlarla) düşünülmelidir. Şiddetli İİR'lerin ardından ALDURAZYME 'ın yeniden uygulanmasının yararları ve riskleri dikkate alınmalıdır. İnfüzyon ,reaksiyon oluştuğu zamandaki infüzyon hızı $\frac{1}{2}$ ile $\frac{1}{4}$ arasında düşürülerek tekrar başlatılabilir.

Tekrarlayan orta dereceli İİR veya tek bir şiddetli İİR'den sonra yeniden enfeksiyon durumunda, ön tedavi düşünülmeli (antihistaminikler ve antipiretikler/antiinflamatuvarlar ve/veya kortikosteroidler) ve infüzyon hızının reaksiyon oluştuğu zamandaki infüzyon hızının $\frac{1}{2}$ ile $\frac{1}{4}$ arasına düşürülmesi düşünülmelidir. Hafif veya orta dereceli IAR durumunda semptomatik tedavi (örn. antihistaminikler ve antipiretikler/antiinflamatuvarlarla) düşünülmeli ve/veya infüzyon hızının reaksiyon meydana oluştuğu zamandaki infüzyon hızının yarısına düşürülmesi düşünülmelidir.

Hasta infüzyonu tolere ettiğinde, onaylanan doza ulaşmak için doz artırılabilir.

İmmünojenisite

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü Faz 3 klinik çalışmasına dayanarak, hemen hemen tüm hastaların çoğunlukla tedavinin başlangıcından sonraki ilk 3 ay içerisinde laronidaz'a karşı IgG antikorları geliştirmesi beklenmektedir.

Her bir intravenöz protein tıbbi üründe olduğu gibi, şiddetli derecede alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

İİR'ler ve aşırı duyarlılık reaksiyonları, anti-ilâç antikorlarının (ADA'lar) gelişmesinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir.

Antikorlar veya İİR semptomları geliştiren hastalar, ALDURAZYME uygulanırken dikkatli bir şekilde tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).



ALDURAZYME ile tedavi edilen hastalar yakından takip edilmeli ve tüm infüzyona bağlı reaksiyonlar, gecikmiş reaksiyonlar ve olası immünolojik reaksiyonlar rapor edilmelidir. IgG, IgE, enzim aktivitesi veya enzim geri alımına yönelik nötralize edici antikorlar dahil olmak üzere antikor oluşum durumu da düzenli olarak takip edilmeli ve rapor edilmelidir.

Klinik çalışmalarda İİR'ler genellikle infüzyon hızının düşürülmesi ve (ön)tedavi olarak uygulanan antihistaminiklerle ve/veya antipiretiklerle (parasetamol veya ibuprofen) kontrol altına alınmış, böylece hastanın tedaviye devam etmesi sağlanmıştır.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her flakonda 30 mg sodyum (yemek tuzu/yemek tuzunun ana bileşeni) içerir. Bu, bir yetişkin için önerilen günlük maksimum sodyum alımının % 1,5'ine eşdeğerdir. (bkz. Bölüm 6.6). Kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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 eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

Geriatrik 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/fötal gelişim, üreme ve post natal gelişim üzerine direkt veya indirekt zararlı bir etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 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

Laronidazın  reme yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Klinik  ncesi veriler herhangi bir anlamlı advers bulgu ortaya çıkarmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makina kullanımı üzerine etkisi incelenmemiştir.

4.8. İstenmeyen Etkiler

Güvenlilik profilinin  zeti

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 reaksiyonları: baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, döküntü, artralji, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı, kızarma , ateş, infüzyon bölgesinde reaksiyonlar, kan basıncı artışı, oksijen satürasyon düşüşü, taşikardi ve titremedir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlarda pazarlama sonrası deneyim, aralarında bazı reaksiyonların ciddi olduğu siyanoz, hipoksi, taşipne, ateş, kusma, üşüme ve eritemin raporlandığı ortaya çıkarmıştır; bu reaksiyonlardan bazıları şiddetlidir.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

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 reaksiyonların sıklığın takip eden sınıflandırması kullanılarak aşağıda listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/100$); 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	çok yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Anafilaktik reaksiyon	Aşırı duyarlılık
Psikiyatrik hastalıklar		Huzursuzluk	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Parestezi, baş dönmesi	
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi	Bradikardi
Vasküler hastalıklar	Kızarma	Hipotansiyon, solukluk, periferik soğukluk	Hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve		Solunum sıkıntısı, dispne, �ks�r�k	Siyanoz, hipoksi, taşipne,



mediastinal hastalıklar			bronkospazm, solunum durması, laringeal ödem, solunum yetmezliği, faringeal şişlik, stridor, obstrüktif solunum yolu bozukluğu
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, karın ağrısı	Kusma, ishal	Dudak şişmesi, dil şişmesi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü	Anjiyoödem, yüzde şişme, ürtiker, kaşıntı, soğuk terleme, alopesi, hiperhidroz	Eritem, yüz ödemi
Kas iskelet ve bağ dokusu hastalıkları	Artropati, artralji, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı	Kas iskelet ağrısı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ateş, infüzyon bölgesinde reaksiyon*	Titreme, Sıcak basması, üşüme, yorgunluk, grip benzeri hastalık, enjeksiyon bölgesinde ağrı	Ekstravazasyon, periferik ödem
Araştırmalar		Vücut ısısında artış, oksijen saturasyonunda düşme	İlaça spesifik antikor, nötralize edici antikorlar, kan basıncında artış

* Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyim sırasında, infüzyon/enjeksiyon bölgesi reaksiyonları özellikle şunları içermektedir: şişme, eritem, ödem, rahatsızlık, ürtiker, solgunluk, makula ve sıcaklık

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.

Bununla birlikte, önceden MPS I ile ilişkili şiddetli üst solunum yolu ve akciğer tutulumu öyküsü olan birkaç hastada bronkospazm, solunum durması ve yüz ödemi gibi ciddi reaksiyonlar görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler.:
Pediyatrik popülasyon



5 yaş altı ve özellikle şiddetli fenotipi olan toplam 20 hastalık bir faz 2 çalışması boyunca 12 ay boyunca tedavi alanlarda, ALDURAZYME’a karşı rapor edilen advers etkiler aşağıda listelenmiştir. Advers reaksiyonlar şiddete göre hafiften ağıra doğrudur. ADR’lerin tümü hafif ila orta şiddettedir.

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

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

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

İmmünojenisite

Hemen hemen tüm hastalarda laronidaz’a karşı IgG antikorları gelişmiştir. Çoğu hasta tedavinin başlangıcından sonraki 3 ay içinde serokonversiyona uğramıştır; ancak daha şiddetli fenotipli 5 yaşın altındaki hastalarda serokonversiyon çoğunlukla 1 ay içinde meydana gelmektedir (ortalama 26 gün, 5 yaş ve üzeri hastalarda 45 gün). Faz 3 çalışmasının sonunda (ya da çalışmanın erkenden çekildiği zamanda), 13/45 hastada radyoimmünopresipitasyon (RIP) tahlili ile tespit edilebilir antikor yoktur. Buna hiç serokonversiyona uğramamış 3 hasta da dahildir. Antikor düzeylerinin düşük veya düşük olduğu hastalar, idrar GAG düzeyinde güçlü bir azalma gösterirken, yüksek antikor titreleri olan hastalar, idrar GAG düzeyinde değişken azalma göstermiştir.

Ek olarak, MPS/ ayıt Kütüğü Çalışması’ndaki ağır hastalığı olan hastalarda daha yüksek ADA titreleri de gözlenmiştir. Sürekli yüksek ADA titreleri olan hastalarda idrar GAG’ında daha az azalma görülmüştür.

Ayrıca Faz 2 ve 3 çalışmalarında, 60 hasta in vitro nötrleştirici etkiler açısından test edilmiştir. 4 hasta (üçü Faz 3 çalışmasında ve biri Faz 2 çalışmasında) laronidaz enzimatik aktivitesinde marjinal ila düşük düzeyde in vitro inhibisyon göstermiştir. Bu durum, klinik etkinliği ve/veya idrar GAG azalmasını etkilememektedir.

Klinik olarak kötüleşen hastalarda kanda ADA ve nötralize edici antikorlar ve idrarda GAG düzeyi değerlendirilmesi düşünülmelidir.

Antikorların varlığı, IAR’ların görülme sıklığıyla tutarlı bir şekilde ilişkili saptanmadı, ancak IAR’ların başlangıç tipik olarak IgG antikorlarının oluşumuyla çakıştığı gözlemlendi.

Klinik araştırmalar ve gözlemsel çalışmalar yalnızca az sayıda hastada IgE antikorlarının pozitif olduğunu göstermektedir. IgE antikorlarının gelişimi, nadir görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları veya anafilaktik reaksiyonlar ile ilişkili olabilir.



Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Laronidazın uygunsuz uygulanması (aşırı doz ve/veya önerilenden daha yüksek infüzyon hızı) advers ilaç reaksiyonlarıyla ilişkilendirilebilir. Laronidazın aşırı hızlı uygulanması mide bulantısı, karın ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi ve nefes darlığı ile sonuçlanabilir.

Bu gibi durumlarda hastanın klinik durumuna göre derhal infüzyon durdurulmalı veya infüzyon hızı yavaşlatılmalıdır. Eğer tıbbi olarak uygunsa, ileri müdahale endike olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup: Enzimler

ATC kodu: A16AB05

MPS I hastalığı

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.

Etki mekanizması

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 mannoze -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 6 adet N-bağlı oligosakkarid modifikasyon bölgesi içermektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

ALDURAZYME'in etkinliğini ve güvenliğini 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 güvenliliği ve farmakokinetiği değerlendirilmiştir, ancak bazı etkililik değerlendirmeleri de dahil edilmiştir. Üçüncü çalışma ALDURAZYME'in farklı doz rejimlerinin güvenliğini 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 çalışmasında 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. Etkililik değerlendirmesi için primer etkililik 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 (182 hafta) süren 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	0,009	0,9 - 8,6
6 Metre Yürüme Testi (metre)	ortalama	38,1	-	
	median	38,5	0,066	-2 - 79

Açık uçlu uzatma çalışmasının, 208 haftalık ALDURAZYME/ALDURAZYME grubunda ve 182 haftalık Plasebo/ALDURAZYME grubundaki etiketli 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	- 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. (-0.24)

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 etkililik 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'nin dahil edilme tarihinde 5 yaşından küçük, 20 hastadaki güvenilirlik ve farmakokinetiğinin başlıca ortaya koyulduğu Faz 2, açık etiketli, 1 yıllık çalışma 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 almıştır.

18 hasta çalışmayı tamamlamıştır. ALDURAZYME her iki dozda iyi tolere edilmiştir. Ortalama üriner GAG seviyesi 13. haftada % 50 azalmış ve çalışmanın sonunda % 61 azalmıştır. Çalışma tamamlandığında, tüm hastaların karaciğer boyutunda küçülme görülmüştür ve % 50'si (9/18) normal karaciğer boyutuna olmuştur. Hafif ventriküler hipertrofisi olan hastaların oranı % 53'ten (10/19), % 17'ye (3/18) düşmüş, ve ortalama sol ventrikül kitlesi normale dönmüştür. 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'nin 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 etiketli çalışmada, 33 MPS 1 hastası şu 4 doz rejiminden 1'ini almışlardır: her hafta 100 U/kg I.V. (önerilen), her hafta 200 U/kg I.V., 2 haftada bir 200 U/kg I.V. veya 2 haftada bir 300 U/kg I.V. Yüksek dozun, önerilen doz'a olan belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir. 2 haftada bir 200 U/Kg I.V. 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

Geçerli değildir.

Dağılım:

Laronidaz'ın 100 U/kg olarak 240 dakikada intravenöz infüzyon yoluyla uygulan



sonrasında, farmakokinetik özellikler 1., 12. ve 26. haftada ölçülmüştür.

Parametreler	İnfüzyon 1	İnfüzyon 12	İnfüzyon 26
	Ortalama \pm Standart Sapma	Ortalama \pm Standart Sapma	Ortalama \pm Standart Sapma
C _{mks} (U/mL)	0,197 \pm 0,052	0,210 \pm 0,079	0,302 \pm 0,089
EAA _∞ (saat•U/mL)	0,930 \pm 0,214	0,913 \pm 0,445	1,191 \pm 0,451
CL (mL/dk/kg)	1,96 \pm 0,495	2,31 \pm 1,13	1,68 \pm 0,763
V _z (L/kg)	0,604 \pm 0,172	0,307 \pm 0,143	0,239 \pm 0,128
V _{ss} (L/kg)	0,440 \pm 0,125	0,252 \pm 0,079	0,217 \pm 0,081
t _{1/2} (saat)	3,61 \pm 0,894	2,02 \pm 1,26	1,94 \pm 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 yakındır.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:Laronidaz'ın renal eliminasyonu ise, atılım için minör bir yol olarak gözükmemektedir (bkz. Bölüm 4.2.).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler, güvenilirlik farmakolojisi, tek doz toksisitesi, tekrarlanan doz toksisitesi ve üreme toksisitesine ilişkin geleneksel çalışmalara dayanarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Genotoksik veya karsinojenik potansiyel 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

Açılmamış şişeler : 36 ay

Seyreltme sonrası: 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



saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

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

Tıbbi ürünün seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

Her bir ALDURAZYME flakonu tek kullanımlıktır. İnfüzyon için konsantre çözelti, aseptik teknik kullanılarak 9 mg / mL sodyum klorür (% 0,9) (I.V.) çözeltisi ile seyreltilmelidir. Seyreltilen ALDURAZYME çözeltisinin 0,2 mikrometre’lik iç filtresi olan bir infüzyon seti ile uygulanması tavsiye edilmektedir.

% 0,9 sodyum klorürde seyreltilmiş ALDURAZYME 100 U/mL infüzyon çözeltisi konsantresi 415 – 505 mOsm/kg ozmolaliteye ve 5,2 – 5,9 pH'a sahiptir.

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(30°C' nin altında).
- 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 sodyum klorür (I.V.) ile seyreltilir.
- Gerekli miktarda % 0,9 sodyum klorür (I.V.) çözeltisi alınarak infüzyon setine alınır.
- ALDURAZYME çözeltisi flakonlardan alınarak, gerekli miktarda çözelti birleştirilir.
- ALDURAZYME çözeltileri infüzyon setindeki % 0,9 sodyum klorür (IV.) 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

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Şişli-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