

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aldurazyme 100 E/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 100 E (ca. 0,58 mg) Laronidase. Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält 500 E Laronidase.

Die Aktivitätseinheit (E) ist definiert als die Hydrolyse von einem Mikromol Substrat (4-MUI) pro Minute.

Laronidase ist eine rekombinante Form der humanen α -L-Iduronidase und wird mittels rekombinanter DNA-Technologie unter Verwendung von CHO-Säugetier-Zellkulturen (Chinese Hamster Ovary Cells) produziert.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält 1,29 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht opaleszierende und farblose bis blassgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Aldurazyme ist zur Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Diagnose einer Mukopolysaccharidose I (MPS I, α -L-Iduronidase-Mangel) indiziert, um die nichtneurologischen Manifestationen der Erkrankung zu behandeln (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Aldurazyme sollte durch einen Arzt erfolgen, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit MPS I oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen besitzt. Die Anwendung von Aldurazyme sollte in einem angemessenen klinischen Umfeld erfolgen, wo Wiederbelebungsgeräte für medizinische Notfälle leicht zugänglich sind.

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema für Aldurazyme ist 100 E/kg Körpergewicht einmal wöchentlich verabreicht.

Kinder und Jugendliche

Eine Anpassung der Dosis ist bei der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht erforderlich.

Ältere Menschen

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Aldurazyme bei Erwachsenen über 65 Jahren sind nicht nachgewiesen. Für diese Patienten kann kein Dosierungsschema empfohlen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aldurazyme bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz wurde nicht ermittelt. Für

diese Patienten kann kein Dosierungsschema empfohlen werden.

Art der Anwendung

Aldurazyme wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Die anfängliche Infusionsrate von 2 E/kg/h kann, wenn der Patient dies verträgt, alle 15 Minuten in Einzelschritten auf eine Maximaldosis von 43 E/kg/h gesteigert werden. Die gesamte Dosierungsmenge sollte in ca. 3 bis 4 Stunden verabreicht werden. Anweisungen zur Vorbehandlung finden Sie in Abschnitt 4.4.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion) gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungInfusionsbedingte Reaktionen

Mit Aldurazyme behandelte Patienten können infusionsbedingte Reaktionen entwickeln, die definiert sind als jede in Zusammenhang stehende Nebenwirkung, die während der Infusion oder bis zum Ende des Infusionstages auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Einige dieser infusionsbedingten Reaktionen (IAR) können schwerwiegend sein (siehe unten).

Patienten, die mit Aldurazyme behandelt werden, müssen genau überwacht werden. Alle Fälle von infusionsbedingten Reaktionen, verzögerten Reaktionen und möglichen immunologischen Reaktionen sollten gemeldet werden. Der Antikörperstatus ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen und zu melden.

Bei Patienten mit vorbestehender schwerer Grunderkrankung der oberen Atemwege wurden schwerwiegende IAR berichtet. Aus diesem Grund sollten speziell diese Patienten auch weiterhin engmaschig überwacht werden. Zudem sollte die Infusion von Aldurazyme nur in einem angemessenen klinischen Umfeld erfolgen, in dem Wiederbelebungsrichtungen für medizinische Notfälle sofort zur Verfügung stehen.

Bei Patienten mit einer akuten Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Aldurazyme-Infusion scheint ein größeres Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu bestehen. Dem klinischen Zustand des Patienten vor der Verabreichung von Aldurazyme sollte sorgfältige Beachtung geschenkt werden.

Aufgrund der Daten der klinischen Phase-3-Studie ist zu erwarten, dass in der Regel innerhalb von 3 Monaten ab Behandlungsbeginn nahezu alle Patienten IgG-Antikörper gegen Laronidase bilden.

Patienten, die Antikörper oder Symptome einer infusionsbedingten Reaktion entwickeln, müssen bei Anwendung von Aldurazyme mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

In klinischen Studien waren infusionsbedingte Reaktionen in der Regel durch Verlangsamung der Infusionsrate und (Vor-) Behandlung des Patienten mit Antihistaminika und/oder Antipyretika (Paracetamol oder Ibuprofen) behandelbar. Dadurch konnten die Patienten weiterbehandelt werden.

Da wenig Erfahrung bezüglich der Wiederaufnahme der Behandlung nach einer längeren Unterbrechung vorliegt, muss aufgrund des theoretisch erhöhten Risikos einer Überempfindlichkeitsreaktion nach einer Unterbrechung der Behandlung vorsichtig vorgegangen werden.

Bei der initialen Anwendung von Aldurazyme oder bei der Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Behandlungsunterbrechung wird empfohlen, die Patienten ca. 60 Minuten vor dem Beginn der Infusion mit Medikamenten (Antihistaminika und/oder Antipyretika) vorzubehandeln, um das potentielle Auftreten infusionsbedingter Reaktionen zu minimieren. Bei klinischer Indikation sollte die Gabe von Antihistaminika und/oder Antipyretika bei nachfolgenden Infusionen von Aldurazyme erwogen werden.

Im Falle einer leichten oder mittelschweren infusionsbedingten Reaktion sollte die Behandlung mit Antihistaminika und Paracetamol/Ibuprofen erwogen werden und/oder eine Reduzierung der Infusionsrate auf die Hälfte der Infusionsrate, bei der die Reaktion aufgetreten ist.

Im Falle einer einzelnen, schweren infusionsbedingten Reaktion muss die Infusion gestoppt werden, bis die Symptome zurückgegangen sind. Eine Behandlung mit Antihistaminika und Paracetamol/Ibuprofen ist zu erwägen. Die Infusion kann mit einer Reduzierung der Infusionsrate auf $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{4}$ der Infusionsrate, bei der die Reaktion aufgetreten ist, wieder aufgenommen werden. Im Falle wiederholter mittelschwerer infusionsbedingter Reaktionen oder einer erneuten Exposition nach einer einzelnen, schweren infusionsbedingten Reaktion sollte eine Vorbehandlung erwogen werden (Antihistaminika und Paracetamol/Ibuprofen und/oder Corticosteroide) sowie eine Reduzierung der Infusionsrate auf $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{4}$ der Infusionsrate, bei der die vorausgegangene Reaktion aufgetreten ist.

Wie bei jedem intravenösen Proteinprodukt sind schwere allergieartige Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Wenn solche Reaktionen auftreten, wird empfohlen, Aldurazyme sofort abzusetzen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten. Die aktuellen medizinischen Standards bei der Notfallbehandlung sind zu beachten.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 30 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g, und wird in einer 0,9-%igen intravenösen Natriumchloridlösung verabreicht (siehe Abschnitt 6.6).

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Char-

Tabelle 1

MedDRA Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktische Reaktion	
Psychiatrische Erkrankungen		Unruhe	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie, Schwindel	
Herzerkrankungen		Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Erröten	Hypotonie, Blässe, peripheres Kältegefühl	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Atembeschwerden, Dyspnoe, Husten	Zyanose, Hypoxie, Tachypnoe, Bronchospasmus, Atemstillstand
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall	
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Ausschlag	Angioneurotisches Ödem, Schwellung des Gesichts, Urtikaria, Pruritus, kalter Schweiß, Alopezie, Hyperhidrose	Erythem, Gesichts- ödem, Larynxödem, Ödem peripher
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthropathie, Arthralgie, Rücken- schmerzen, Gliederschmerzen	Skelettmuskelschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie, Reaktion an der Infu- sionsstelle	Schüttelfrost, Hitzegefühl, Kältegefühl, Müdigkeit, grippeähnliche Erkrankung	Extravasation
Untersuchungen		Erhöhte Körpertemperatur, verminderte Sauerstoffsättigung	

genbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der Metabolisierung sind für Laronidase Cytochrom-P450-vermittelte Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

Aldurazyme sollte nicht gleichzeitig mit Chloroquin oder Procaïn angewendet werden, weil ein potentielles Risiko einer Interferenz mit der intrazellulären Aufnahme von Laronidase besteht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die vorliegenden Daten zur Anwendung von Aldurazyme bei Schwangeren sind unvollständig. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Aldurazyme sollte deswegen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Laronidase geht möglicherweise in die Muttermilch über. Da keine Daten an Neugeborenen, die gegenüber Laronidase über die Muttermilch exponiert waren, vorliegen, wird empfohlen, während der Behandlung mit Aldurazyme nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die Auswirkungen von Laronidase auf die Fertilität vor. Den präklinischen Daten können keine Hinweise auf signifikante unerwünschte Auswirkungen entnommen werden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Nebenwirkungen in klinischen Studien wurden überwiegend als infusionsbedingte Reaktionen (IARs) eingeordnet, die bei 53% der Patienten in der Phase-3-Studie (Behandlungsdauer bis zu 4 Jahren) und bei 35% der Patienten in der Studie mit Teilnehmern unter 5 Jahren (Behandlungsdauer bis zu 1 Jahr) beobachtet wurden. Einige der IARs waren schwerwiegend. Im Laufe der Behandlungsdauer nahm die Häufigkeit der Reaktionen ab. Am häufigsten traten folgende unerwünschte Arzneimittelreaktionen auf: Kopfschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Arthralgie, Rückenschmerzen, Gliederschmerzen, Erröten, Pyrexie, Reaktionen an der Infusionsstelle, Hypertonie, verminderte Sauerstoffsättigung, Tachykardie und Schüttelfrost. Nach der Markteinführung wurden infusionsbedingte Reaktionen wie Zyanose, Hypoxie, Tachypnoe, Pyrexie, Erbrechen, Schüttelfrost und Erythem berichtet, von denen einige schwerwiegend waren.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen im Zusammenhang mit Aldurazyme, die während der Phase-3-Studie und ihrer Verlängerung bei insgesamt 45 Patienten im Alter von 5 Jahren oder älter bei einer Behandlungsdauer von bis zu 4 Jahren beobachtet wurden, sind in der folgenden Tabelle nach folgenden Häufigkeiten aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten

($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Aufgrund der geringen Patientenanzahl wird eine bei einem einzelnen Patienten beobachtete unerwünschte Arzneimittelreaktion als häufig eingestuft. Siehe Tabelle 1.

Ein Patient mit einer vorbestehenden Schädigung der Atemwege entwickelte eine schwere Reaktion drei Stunden nach Beginn der Infusion (in der 62. Behandlungswoche), bestehend aus Urtikaria und Obstruktion der Atemwege und benötigte eine Tracheostomie. Dieser Patient wurde positiv auf IgE-Antikörper getestet.

Zusätzlich traten bei einigen Patienten mit schwerer MPS-I-bedingter Beteiligung der oberen Atemwege und Lungen in der Vorgeschichte schwere Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Atemstillstand und Gesichtssödem (siehe Abschnitt 4.4), auf.

Kinder und Jugendliche

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Aldurazyme, die während einer Phase-2-Studie mit insgesamt 20 Patienten im Alter unter 5 Jahren mit überwiegend schwerer Verlaufsform und einer Behandlungsdauer bis zu 12 Monaten, berichtet wurden, sind in der Tabelle aufgeführt. Die unerwünschten Arzneimittelreaktionen waren alle leicht bis mäßig schwer. Siehe Tabelle 2 auf Seite 3.

In einer Phase-4-Studie erhielten 33 MPS-I-Patienten eines von 4 Dosierungsschemata: 100 E/kg intravenös einmal wöchentlich (empfohlene Dosis), 200 E/kg intravenös einmal wöchentlich, 200 E/kg intravenös alle 2 Wochen oder 300 E/kg intravenös alle 2 Wochen. In der Gruppe mit der empfohlenen Dosis gab es die wenigsten Patienten, bei denen unerwünschte Arzneimittelreaktionen und infusionsbedingte Reaktionen auftraten. Die infusionsbedingten Reaktionen waren von ihrer Art her vergleichbar mit denen, die in anderen klinischen Studien aufgetreten sind.

Tabelle 2

MedDRA Organklasse	MedDRA Klinik	Häufigkeit
Herzerkrankungen	Tachykardie	sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	sehr häufig
	Schüttelfrost	sehr häufig
Untersuchungen	Hypertonie	sehr häufig
	Verminderte Sauerstoffsättigung	sehr häufig

Beschreibungen ausgewählter NebenwirkungenImmunogenität

Beinahe alle Patienten entwickelten IgG-Antikörper gegen Laronidase. Bei den meisten Patienten kam es innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Behandlung zu einer Serokonversion, wobei es bei den Patienten im Alter unter 5 Jahren mit einer schwereren Verlaufsform meistens innerhalb eines Monats zu einer Serokonversion kam (durchschnittlich nach 26 Tagen gegenüber 45 Tagen bei Patienten im Alter von 5 Jahren und älter). Bis zum Ende der Phase-3-Studie (bzw. bis zu einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie) lagen bei 13/45 Patienten keine durch Radioimmunopräzipitation (RIP) Assay nachweisbare Antikörper vor, darunter 3 Patienten, bei denen es nie zu Serokonversion gekommen war. Patienten mit fehlendem bis niedrigem Antikörperspiegel wiesen eine robuste Verringerung des GAG-Spiegels im Harn auf, während bei Patienten mit hohen Antikörpertitern eine variable Verringerung von GAG im Harn festzustellen war. Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnis ist unbekannt, da keine Korrelation zwischen IgG-Antikörperspiegeln und der klinischen Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

Darüber hinaus wurden 60 Patienten in den Phase-2- und -3-Studien auf neutralisierende Effekte *in vitro* getestet. Vier Patienten (drei in der Phase-3-Studie und einer in der Phase-2-Studie) zeigten eine marginale bis geringe neutralisierende inhibitorische Wirkung auf die enzymatische Laronidase-Aktivität *in vitro*, welche die klinische Wirksamkeit und/oder die Verringerung von GAG im Harn nicht zu beeinträchtigen schien.

Das Vorhandensein von Antikörpern schien nicht im Zusammenhang mit der Inzidenz unerwünschter Arzneimittelreaktionen zu stehen, auch wenn das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelreaktionen typischerweise zeitlich mit der Bildung von IgG-Antikörpern zusammen fiel. Das Auftreten von IgE-Antikörpern wurde nicht umfassend untersucht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzyme.
ATC-Code: A16AB05

MPS-I-Krankheit

Mukopolysaccharid-Speicherkrankheiten werden durch den Mangel an spezifischen lysosomalen Enzymen ausgelöst, die für den Katabolismus von Glykosaminoglykanen (GAG) benötigt werden. MPS I ist eine heterogene und multisystemische Störung, die durch den Mangel an α -L-Iduronidase gekennzeichnet ist, einer lysosomalen Hydrolase, die die Hydrolyse terminaler α -L-Iduronatreste von Dermatansulfat und Heparansulfat katalysiert. Eine verringerte oder völlig fehlende α -L-Iduronidase-Aktivität führt zur Akkumulation von GAG, Dermatansulfat und Heparansulfat in vielen Zelltypen und Geweben.

Wirkmechanismus

Die Begründung für die Enzymersatztherapie liegt in einer für die Hydrolyse des akkumulierten Substrats und die Verhinderung einer weiteren Akkumulation ausreichenden Wiederherstellung der Enzymaktivität. Nach intravenöser Infusion wird Laronidase rasch aus dem Kreislauf entfernt und von Zellen in die Lysosomen aufgenommen, am wahrscheinlichsten über Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren.

Gereinigte Laronidase ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 83 kDa. Nach Abtrennung des N-Terminus besteht Laronidase aus 628 Aminosäuren. Das Molekül enthält 6 Modifikationsstellen für N-glykosidische Oligosaccharidverknüpfungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden drei klinische Studien mit Aldurazyme durchgeführt, um dessen Wirksamkeit und Sicherheit zu untersuchen. Eine klinische Studie konzentrierte sich hauptsächlich auf die Bewertung der Wirkung von Aldurazyme auf die systemischen Manifestationen von MPS I, z. B. reduzierte Ausdauer, restriktive Lungenerkrankung, Obstruktion der oberen Atemwege, verminderter Gelenkbeweglichkeit, Hepatomegalie und Beeinträchtigung des Sehvermögens. Eine Studie untersuchte hauptsächlich die Sicherheit und Pharmakokinetik von Aldurazyme bei Patienten im Alter unter 5 Jahren. Es wurden verschiedene Messungen der Wirksamkeit einbezogen. Die dritte Studie wurde zur Bewertung der Pharmakokinetik und der Sicherheit verschiedener Aldurazyme-Dosierungsschemata durchgeführt.

Bisher liegen keine klinischen Daten vor, die einen Nutzen für die neurologischen Manifestationen der Erkrankung belegen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aldurazyme wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie an 45 Patienten im Alter von 6 bis 43 Jahren untersucht. Obgleich Patienten für die Studie rekrutiert wurden, die das gesamte Krankheitsspektrum aufwiesen, war die Mehrheit der Patienten vom mittleren Phänotyp und nur ein Patient wies den schweren Phänotyp auf. Patienten wurden rekrutiert, wenn sie ein forciertes expiratorisches Volumen (FEV) von weniger als 80 % des zu erwartenden Wertes hatten. Zudem mussten sie in der Lage sein, 6 Minuten zu stehen und 5 Meter zu gehen. Die Patienten erhielten 100 E/kg Aldurazyme bzw. Placebo pro Woche über einen Zeitraum von insgesamt 26 Wochen. Die primären Endpunkte für die Wirksamkeit waren die prozentuale Änderung des zu erwartenden FEV und die absolute Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest. Alle Patienten wurden anschließend für eine Open-Label-Verlängerungsstudie rekrutiert, wo sie für weitere 3,5 Jahre (182 Wochen) jede Woche 100 E/kg Aldurazyme erhielten.

Nach 26 Wochen Therapie wiesen die mit Aldurazyme behandelten Patienten gegenüber der Placebogruppe eine Verbesserung der Lungenfunktion und der Gehfähigkeit auf, die in Tabelle 3 auf Seite 4 dargestellt ist.

Bei der offenen Verlängerungsstudie zeigte sich eine Verbesserung und/oder Aufrechterhaltung dieser Effekte von bis zu 208 Wochen in der Aldurazyme/Aldurazyme-Gruppe und von 182 Wochen in der Placebo/Aldurazyme-Gruppe, wie aus Tabelle 4 auf Seite 4 hervorgeht.

Von den 26 Patienten mit einer Hepatomegalie vor Behandlung erreichten 22 (85 %) bis zum Ende der Studie eine normale Lebergröße. Innerhalb der ersten 4 Wochen wurde ein deutlicher Abfall der GAG-Spiegel im Harn (μ g/mg Kreatinin) festgestellt, der bis zum Studienende konstant blieb. Die GAG-Spiegel im Harn nahmen um 77 % bzw. 66 % in der Placebo/Aldurazyme-Gruppe bzw. Aldurazyme/Aldurazyme-Gruppe ab; am Ende der Studie hatte ein

Tabelle 3

	Ergebnisse der Phase-3-Studie nach 26 Wochen Behandlung im Vergleich zu Placebo			
			p-Wert	Vertrauensintervall (95 %)
Prozentuale Änderung des zu erwartenden FEV (Prozentpunkt)	Durchschnitt	5,6	–	
	Median	3,0	0,009	0,9–8,6
6-Minuten-Gehtest (Meter)	Durchschnitt	38,1	–	
	Median	38,5	0,066	– 2,0–79,0

Tabelle 4

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	Nach 208 Wochen	Nach 182 Wochen
Mittlere Änderung im Vergleich zum Ausgangswert vor Behandlung		
Änderung des zu erwartenden FEV (%) ¹	– 1,2	– 3,3
6-Minuten-Gehtest (Meter)	+ 39,2	+ 19,4
Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI)	– 4,0	– 4,8
Bewegungsbereich des Schultergelenks (Grad)	+ 13,1	+ 18,3
CHAQ/HAQ Disability Index ²	– 0,43	– 0,26

¹Die Abnahme des zu erwartenden prozentualen FEV ist über diesen Zeitraum klinisch nicht signifikant und die absoluten Lungenvolumina erhöhten sich weiter proportional zur Körpergröße wachsender Kinder.

²Beide Gruppen überschritten die wichtigen klinischen Minimalanforderungen (–0,24).

Tabelle 5

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

Drittel der Patienten (15 von 45) normale GAG-Spiegel im Harn erreicht.

Hinsichtlich der heterogenen Krankheitsmanifestation zwischen den Patienten, die durch Verwendung eines kombinierten Endpunkts berücksichtigt wurde, der klinisch signifikante Veränderungen übergreifend für fünf Wirksamkeitsvariablen zusammenfasst (zu erwartendes prozentuales normales FEV, Strecke im 6-Minuten-Gehtest, Bewegungsbereich des Schultergelenks AHI und Sehschärfe), war allgemein eine Verbesserung bei 26 Patienten (58%), keine Veränderung bei 10 Patienten (22%) und eine Verschlechterung bei 9 Patienten (20%) zu beobachten.

Es wurde eine einjährige, offene Phase-2-Studie durchgeführt, in der hauptsächlich die Sicherheit und Pharmakokinetik von Aldurazyme bei 20 Patienten untersucht wurde, die zum Zeitpunkt ihrer Aufnahme in die Studie unter 5 Jahren alt waren (16 Patienten mit der schweren Verlaufsform und 4 mit der mittleren Verlaufsform). Die Patienten erhielten 100 E Aldurazyme/kg wöchentlich per Infusion für insgesamt 52 Wochen. Bei vier Patienten wurde die Dosierung wegen

erhöhter GAG-Spiegel im Harn in Woche 22 in den letzten 26 Wochen auf 200 E/kg erhöht.

Achtzehn Patienten haben die Studie abgeschlossen. Aldurazyme wurde in beiden Dosierungen gut vertragen. Der mittlere GAG-Spiegel im Harn verringerte sich um 50% in Woche 13 und um 61% am Ende der Studie. Bei Abschluss der Studie wiesen alle Patienten Verringerungen der Lebergröße auf und 50% (9/18) hatten eine normale Lebergröße. Der Anteil von Patienten mit einer leichten Linksherzhypertrophie reduzierte sich von 53% (10/19) auf 17% (3/18). Bezogen auf die Körperoberfläche normalisierte sich die mittlere linksventrikuläre Herzmasse und nahm um 0,9 Z-Score (n = 17) ab. Bei mehreren Patienten wurde ein Größenwachstum (n = 7) und eine Gewichtszunahme (n = 3) nach dem Z-Score für diese Altersgruppe festgestellt. Die jüngeren Patienten mit der schweren Verlaufsform (< 2,5 Jahre) und alle 4 Patienten mit der mittleren Verlaufsform wiesen eine normale geistige Entwicklungsgeschwindigkeit auf, wohingegen bei den älteren Patienten mit schwerer Verlaufsform nur begrenzte

oder gar keine Fortschritte in der kognitiven Entwicklung festzustellen waren.

In einer Phase-4-Studie wurden Untersuchungen zu pharmakodynamischen Auswirkungen verschiedener Aldurazyme-Dosierungsschemata auf den GAG-Spiegel im Harn, das Lebertvolumen und den 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. In dieser 26-wöchigen, offenen Studie erhielten 33 MPS-I-Patienten eines von 4 Aldurazyme-Dosierungsschemata: 100 E/kg intravenös einmal wöchentlich (empfohlene Dosis), 200 E/kg intravenös einmal wöchentlich, 200 E/kg intravenös alle 2 Wochen oder 300 E/kg intravenös alle 2 Wochen. Bei den höheren Dosen (200 E/kg intravenös einmal wöchentlich und 300 E/kg intravenös alle 2 Wochen) zeigte sich im Verhältnis zu der empfohlenen Dosis kein eindeutiger Nutzen. Das Dosierungsschema mit 200 E/kg intravenös alle 2 Wochen kann bei Patienten, die Schwierigkeiten mit wöchentlichen Infusionen haben, eine vertretbare Alternative darstellen; allerdings ist nicht nachgewiesen, dass die langfristige klinische Wirksamkeit dieser beiden Dosierungsschemata gleichwertig ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der intravenösen Anwendung von Laronidase mit einer Infusionsdauer von 240 Minuten und einer Dosis von 100 E/kg Körpergewicht wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften in der 1., 12. und 26. Woche ermittelt.

Siehe Tabelle 5.

C_{max} stieg im Laufe der Zeit an. Das Verteilungsvolumen nahm im Laufe der Behandlung ab, was möglicherweise mit einer Antikörperbildung und/oder einem verminderten Lebertvolumen zusammenhängt. Das pharmakokinetische Profil bei Patienten im Alter unter 5 Jahren war ähnlich wie das bei älteren und weniger stark betroffenen Patienten.

Laronidase ist ein Protein, und daher wird eine Verstoffwechslung durch Peptidhydrolyse erwartet. Folglich ist nicht damit zu rechnen, dass sich eine Leberfunktionsstörung in klinisch signifikanter Weise auf die Pharmakokinetik von Laronidase auswirkt. Man geht davon aus, dass die renale Elimination von Laronidase nur eine untergeordnete Rolle spielt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger Gabe, Toxizität bei wiederholter Gabe und Reproduktionstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Genotoxizität und kanzerogenes Potential werden nicht erwartet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit den unter Abschnitt 6.6. aufgeführten, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen:
3 Jahre

Verdünnte Lösungen:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C aufzubewahren, sofern die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung in Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Silikon-Chlorbutyl-Gummi) und Versiegelung (Aluminium) mit Abreißkappe (Polypropylen).

Packungsgrößen: 1, 10 und 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche Aldurazyme ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss unter Anwendung aseptischer Technik mit Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9%) verdünnt werden. Es wird empfohlen, die verdünnte Aldurazyme-Lösung über ein Infusionsbesteck mit 0,2 µm Inline-Filter zu verabreichen.

Vorbereitung der Aldurazyme-Infusion (mittels aseptischer Technik)

- Je nach Körpergewicht des einzelnen Patienten zunächst die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen ermitteln. Die benötigten Durchstechflaschen ca. 20 Minuten vor Gebrauch aus dem Kühlschrank entnehmen, damit sie sich auf Raumtemperatur (unter 30 °C) erwärmen können.
- Vor dem Verdünnen jede Durchstechflasche auf Partikel und Verfärbungen prüfen. Die klare bis leicht opaleszierende und farblose bis blassgelbe Lösung muss frei von sichtbaren Partikeln sein. Durchstechflaschen mit sichtbaren Partikeln oder Verfärbungen sind zu verwerfen.
- Das Gesamtinfusionsvolumen je nach Körpergewicht des betreffenden Patienten ermitteln, entweder 100 ml (bei einem Körpergewicht von 20 kg oder weniger) oder 250 ml (bei einem Körperge-

wicht von mehr als 20 kg) Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9%).

- Ein dem Gesamtvolumen von Aldurazyme entsprechendes Volumen an Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9%) aus dem Infusionsbeutel entnehmen und verwerfen.
- Die jeweils benötigten Volumina aus den Aldurazyme-Durchstechflaschen entnehmen und zusammenführen.
- Die zusammengeführten Aldurazyme-Volumina zur Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9%) hinzugeben.
- Die Infusionslösung vorsichtig mischen.
- Die Lösung vor Gebrauch auf Partikel prüfen. Es dürfen nur klare und farblose Lösungen ohne sichtbare Partikel verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/253/001 – 003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. Juni 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Juni 2008

10. STAND DER INFORMATION

November 2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland
Verschreibungspflichtig

Österreich
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main
Tel.: 0800 04 36 996
medinfo.de@sanofi.com

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
A-1220 Wien
Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt