

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aldurazyme, 100 U/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 100 U (aproximadamente 0,58 mg) de laronidasa.

Cada vial de 5 ml contiene 500 U de laronidasa.

La unidad de actividad (U) se define como la hidrólisis de un micromol de sustrato (4-MUI) por minuto.

Laronidasa es una forma recombinante de la α -L-iduronidasa humana y se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo de células mamíferas de ovario de hámster chino (CHO).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada vial de 5 ml contiene 1,29 mmoles de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a amarilla pálida.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Aldurazyme está indicado en la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis I (MPS I; deficiencia de α -L-iduronidasa) para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Aldurazyme debe estar supervisado por un médico con experiencia en el control de pacientes con mucopolisacaridosis I u otras enfermedades hereditarias del metabolismo. La administración de Aldurazyme se debe llevar a cabo en un centro sanitario adecuado que disponga del equipo de reanimación necesario para el manejo de emergencias médicas.

Posología

La pauta posológica recomendada de Aldurazyme es 100 U/kg de peso corporal, administrado una vez a la semana.

Población pediátrica

No es necesario ajustar la dosis para la población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Aldurazyme en pacientes mayores de 65 años y no se puede recomendar ninguna pauta posológica en estos pacientes.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Aldurazyme en pacientes que presentan insuficiencia renal o hepática y no se puede recomendar ninguna pauta posológica en estos pacientes.

Forma de administración

Aldurazyme se debe administrar mediante perfusión intravenosa.

Si se tolera, la velocidad de perfusión inicial de 2 U/kg/h podrá aumentarse gradualmente cada 15 minutos, hasta un máximo de 43 U/kg/h. El volumen total de la administración se debe administrar en aproximadamente 3-4 horas. Ver sección 4.4 para más información sobre el pretratamiento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Perfusión domiciliaria

Se debe considerar la perfusión domiciliaria de Aldurazyme para pacientes con buena tolerancia a las perfusiones y que no tengan antecedentes de RAPs moderadas o graves durante algunos meses. La decisión de pasar al paciente a la perfusión domiciliaria se debe tomar tras la evaluación y recomendación del médico que trata al paciente.

Se deben establecer la infraestructura, los recursos y los procedimientos para la perfusión domiciliaria, incluido el entrenamiento, y estar disponibles para el profesional sanitario. La perfusión domiciliaria se debe evaluar por un profesional sanitario que debe estar siempre disponible durante la perfusión domiciliaria y un tiempo determinado después de la perfusión. Antes de iniciar la perfusión domiciliaria, el médico y/o enfermero que traten al paciente deben proporcionar la información adecuada al paciente y/o cuidador.

La dosis y la velocidad de perfusión deben permanecer constantes mientras se encuentra en casa, y no se deben cambiar sin la supervisión de un profesional sanitario.

Si el paciente experimenta reacciones adversas durante la perfusión domiciliaria, se debe interrumpir inmediatamente el proceso de perfusión, y se debe iniciar un tratamiento médico adecuado (ver sección 4.4). Es posible que sea necesario realizar las perfusiones posteriores en un hospital o en un entorno adecuado para la atención ambulatoria hasta que no se presente dicha reacción adversa.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave (por ej. reacción anafiláctica) al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones de hipersensibilidad (incluida anafilaxia)

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, en pacientes tratados con Adurazyme (ver sección 4.8). Algunas de estas reacciones fueron potencialmente mortales e incluyeron insuficiencia/dificultad respiratoria, estridor, trastorno obstructivo de las vías respiratorias, hipoxia, hipotensión, bradicardia y urticaria.

Cuando se administra Aldurazyme las medidas de atención médica adecuadas, incluido el equipo de reanimación cardiopulmonar, deben estar fácilmente disponibles.

Si se produce anafilaxia u otras reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión de Aldurazyme. Se debe tener precaución si se considera el uso de

epinefrina en pacientes con MPS I debido a la mayor prevalencia de enfermedad arterial coronaria en estos pacientes. En pacientes con hipersensibilidad grave, se puede considerar un procedimiento de desensibilización a Aldurazyme. Si se toma la decisión de volver a administrar el medicamento, se debe extremar el cuidado y disponer de las medidas de reanimación adecuadas.

Si se producen reacciones de hipersensibilidad leves o moderadas, la velocidad de perfusión se puede reducir o interrumpir temporalmente.

Una vez que el paciente tolera la perfusión, se puede aumentar la dosis para alcanzar la dosis aprobada.

Reacciones asociadas a la perfusión (RAPs)

Las RAPs, definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que se produzca durante la perfusión o hasta el final del día de la perfusión, se notificaron en pacientes tratados con Aldurazyme (ver sección 4.8).

Los pacientes que presentan una enfermedad aguda subyacente en el momento de la perfusión de Aldurazyme pueden tener mayor riesgo de padecer RAPs. Se debe considerar cuidadosamente el estado clínico del paciente antes de la administración de Aldurazyme.

Con la administración inicial de Aldurazyme o en caso de una readministración tras una interrupción del tratamiento, se recomienda administrar a los pacientes premedicación (antihistamínicos y/o antipiréticos) aproximadamente 60 minutos antes del inicio de la perfusión, para minimizar la posible aparición de RAPs. Si está clínicamente indicada, se deberá considerar la administración de premedicación con las perfusiones de Aldurazyme siguientes. Como hay poca experiencia en la reanudación del tratamiento tras una interrupción prolongada, es conveniente tener precaución debido a que el riesgo de reacción de hipersensibilidad tras la interrupción del tratamiento es teóricamente superior.

Se han notificado RAPs graves en pacientes que presentan una afectación grave preexistente de las vías respiratorias altas; por lo tanto, específicamente estos pacientes deberán continuar siendo monitorizados cuidadosamente y sólo se les perfundirá Aldurazyme en un medio clínico apropiado donde se disponga del equipo de reanimación adecuado para el manejo de urgencias médicas.

En el caso de que se produzca una única RAP grave, se debe interrumpir la perfusión hasta que los síntomas se hayan resuelto y se deberá considerar el tratamiento sintomático (p. ej. con antihistamínicos y antipiréticos/antiinflamatorios). Se deben considerar los beneficios y riesgos de la readministración de Aldurazyme después de RAPs graves. La perfusión se puede reanudar reduciendo la velocidad de perfusión a la 1/2 – 1/4 respecto a la velocidad a la que tuvo lugar la reacción.

Si se produce una RAP moderada recurrente o si reaparece tras una única RAP grave, se deberá considerar el pretratamiento (antihistamínicos y antipiréticos/antiinflamatorios y/o corticosteroides) y una reducción de la velocidad de perfusión a la 1/2 – 1/4 respecto a la velocidad de perfusión a la que tuvo lugar la reacción anterior.

Si se produce una RAP leve o moderada, se deberá considerar el tratamiento sintomático (p. ej. con antihistamínicos y antipiréticos/antiinflamatorios) y/o una reducción de la velocidad de perfusión a la mitad de la velocidad de perfusión a la que tuvo lugar la reacción.

Una vez que el paciente tolera la perfusión, se puede aumentar la dosis para alcanzar la dosis aprobada.

Inmunogenicidad

Basándose en el ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se espera que casi todos los pacientes desarrollen anticuerpos IgG a laronidasa, la mayoría en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento.

Al igual que con cualquier otro medicamento proteínico intravenoso, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico graves.

Las RAPs y las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir independientemente del desarrollo de anticuerpos-antifármaco (AAF).

Al administrar Aldurazyme, se deben tratar con precaución aquellos pacientes que hayan desarrollado anticuerpos o que presenten síntomas de RAPs (ver secciones 4.3 y 4.8).

Los pacientes tratados con Aldurazyme se deben monitorizar cuidadosamente y se deberán notificar todos los casos de reacciones asociadas con la perfusión, de reacciones retardadas y de posibles reacciones inmunológicas. El nivel de anticuerpos, incluidas la IgG, la IgE, los anticuerpos neutralizantes para la actividad enzimática o la recaptación de enzima, debe ser controlado y notificado regularmente.

En los ensayos clínicos, las RAPs, por lo general, se pudieron manejar disminuyendo la velocidad de perfusión y administrando (previamente) al paciente antihistamínicos y/o antipiréticos (paracetamol o ibuprofeno), permitiendo así al paciente continuar el tratamiento.

Excipientes

Este medicamento contiene 30 mg de sodio por vial, equivalente a 1,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto, y se administra en una solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9% (ver sección 6.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. En base a su metabolismo, laronidasa probablemente no es un candidato para interacciones mediadas por el citocromo P450.

Aldurazyme no deberá administrarse simultáneamente con cloroquina o procaína debido al posible riesgo de interferencia con la recaptación intracelular de laronidasa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de laronidasa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Por tanto, Aldurazyme no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Laronidasa puede excretarse en la leche materna. Al no disponer de datos en neonatos expuestos a laronidasa a través de la leche materna, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Aldurazyme.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre los efectos de laronidasa sobre la fertilidad. Los datos preclínicos no revelaron ningún hallazgo adverso significativo (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas asociadas a Aldurazyme en los ensayos clínicos se clasificaron como reacciones asociadas con la perfusión (RAPs) y ocurrieron en el 53% de los pacientes en el ensayo de fase 3 (tratados durante un periodo de hasta 4 años) y en el 35% de los pacientes en el estudio de menores de 5 años de edad (hasta 1 año de tratamiento). Algunas de las RAPs fueron graves. Con el tiempo, el número de estas reacciones disminuyó. Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) más frecuentes fueron: cefalea, náuseas, dolor abdominal, erupción cutánea, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, rubefacción, fiebre, reacciones en el lugar de la perfusión, aumento de la presión arterial, disminución de la saturación de oxígeno, taquicardia y escalofríos. La experiencia poscomercialización sobre reacciones asociadas a la perfusión revela la notificación de cianosis, hipoxia, taquipnea, pirexia, vómitos, escalofríos y eritema, siendo estas reacciones graves en algunos casos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas a Aldurazyme, notificadas durante el ensayo de fase 3 y su extensión a un total de 45 pacientes de 5 años y mayores de 5 años de edad y tratados hasta 4 años, se enumeran a continuación usando las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Debido a la pequeña población de pacientes, una RAM notificada en un único paciente se clasifica como frecuente.

Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilácticas	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		Inquietud	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, mareo	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Bradicardia
Trastornos vasculares	Rubefacción	Hipotensión, palidez, frialdad periférica	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dificultad respiratoria, disnea, tos	Cianosis, hipoxia, taquipnea, broncoespasmo, parada respiratoria, edema laríngeo, insuficiencia respiratoria, inflamación faríngea, estridor, trastorno obstructivo de las vías respiratorias
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal	Vómitos, diarrea	Inflamación de los labios, lengua hinchada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Angioedema, inflamación de la cara, urticaria, prurito, sudor frío, alopecia, hiperhidrosis	Eritema, edema facial
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artropatía, artralgia, dolor de espalda, dolor de las extremidades	Dolor musculoesquelético	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, reacción en el lugar de la perfusión*	Escalofríos, sensación de calor, sensación de frío, fatiga, síndrome pseudogripal, dolor en el lugar de la inyección	Extravasación, edema periférico
Exploraciones complementarias		Aumento de la temperatura corporal, disminución de la saturación de oxígeno	Anticuerpo específico del medicamento, anticuerpos neutralizantes, aumento de la presión arterial

* Durante los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización, las reacciones en el lugar de la perfusión/inyección incluyeron notablemente: inflamación, eritema, edema, malestar, urticaria, palidez, mácula y calor.

Un único paciente, con compromiso de las vías respiratorias previo, desarrolló una reacción grave tres horas después del inicio de la perfusión (en la semana 62 del tratamiento) que consistió en urticaria y obstrucción de las vías respiratorias y requirió una traqueotomía. Este paciente dio positivo en la prueba de anticuerpos IgE.

Además, algunos pacientes con antecedentes previos de afectación pulmonar y afectación de las vías

respiratorias altas asociados a MPS I grave, experimentaron reacciones adversas graves que incluyeron broncoespasmos, parada respiratoria y edema facial (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Las RAMs a Aldurazyme, notificadas durante un ensayo de fase 2 con un total de 20 pacientes menores de 5 años de edad y mayoritariamente con fenotipo severo, tratados hasta 12 meses, se enumeran a continuación. Las RAMs fueron todas de carácter leve a moderado en cuanto a la intensidad.

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Término preferente según MedDRA	Frecuencia
Trastornos cardiacos	taquicardia	muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre	muy frecuentes
	escalofríos	muy frecuentes
Exploraciones complementarias	aumento de la presión arterial	muy frecuentes
	disminución de la saturación de oxígeno	muy frecuentes

En un estudio de fase 4, 33 pacientes con MPS I recibieron uno de los 4 regímenes de dosificación: 100 U/kg IV cada semana (dosis recomendada), 200 U/kg IV cada semana, 200 U/kg IV cada 2 semanas o 300 U/kg IV cada 2 semanas. En el grupo de la dosis recomendada hubo un menor número de pacientes que experimentaron RAM y RAPs. Las RAPs fueron similares a las observadas en otros estudios clínicos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Inmunogenicidad

Casi todos los pacientes desarrollaron anticuerpos IgG a laronidasa. En los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento se produjo seroconversión en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la seroconversión en los pacientes menores de 5 años de edad con un fenotipo severo, se produjo principalmente en el período de 1 mes (es decir, 26 días versus 45 días en los pacientes de 5 años y mayores de 5 años de edad). Al final del ensayo de fase 3 (o en el momento de la retirada prematura del ensayo), 13 de 45 pacientes no tenían anticuerpos detectables por ensayos de radioinmuno precipitación (RIP), incluidos 3 pacientes que nunca sufrieron seroconversión. Los pacientes con resultado negativo o niveles bajos de anticuerpos mostraron una reducción considerable del nivel de GAG en orina, mientras que los pacientes con niveles altos de anticuerpo mostraban una reducción variable en los GAG en orina. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo puesto que no existía una relación constante entre los niveles de anticuerpos IgG y los criterios de valoración de eficacia clínica.

Adicionalmente, a 60 pacientes, en los ensayos de fase 2 y 3, se les practicó un test para evaluar los efectos neutralizantes in vitro. Cuatro pacientes (tres en el ensayo en fase 3 y uno en el ensayo en fase 2) mostraron un nivel de inhibición in vitro de la actividad enzimática de laronidasa entre marginal y bajo, que no parecía afectar a la eficacia clínica y/o disminución de los GAGs en orina.

La presencia de anticuerpos no parecía tener relación con la incidencia de RAPs, aunque su aparición coincidió normalmente con la formación de IgG. La aparición de anticuerpos IgE no fue investigada completamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La administración inadecuada de laronidasa (sobredosis y/o velocidad de perfusión más alta a la recomendada) puede estar asociada con reacciones adversas al medicamento. Una administración excesivamente rápida de laronidasa puede provocar náuseas, dolor abdominal, cefalea, mareo y disnea.

En tales situaciones y de acuerdo con el estado clínico del paciente, se debe interrumpir la perfusión o disminuir la velocidad de perfusión inmediatamente. Si es médicamente apropiado, se puede indicar una intervención adicional.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Enzimas.

Código ATC: A16AB05.

MPS I

Las enfermedades por depósito de mucopolisacáridos se producen por la deficiencia de enzimas lisosómicas específicas necesarias para el catabolismo de los glucosaminoglucanos. La mucopolisacaridosis I es una enfermedad heterogénea y multisistémica caracterizada por la deficiencia de α -L-iduronidasa, una hidrolasa lisosómica que cataliza la hidrólisis de los residuos α -L-idurónicos terminales del dermatán sulfato y heparán sulfato. La reducción o ausencia de la actividad de α -L-iduronidasa produce la acumulación de los glucosaminoglucanos, dermatán sulfato y heparán sulfato, en muchos tipos de células y tejidos.

Mecanismo de acción

La justificación para la terapia de reemplazo enzimático es restablecer un nivel suficiente de actividad enzimática para hidrolizar el sustrato acumulado y evitar una acumulación adicional. Después de la perfusión intravenosa, laronidasa se elimina rápidamente de la circulación y es captada por las células en los lisosomas, lo más probable es que se realice a través de los receptores manosa-6 fosfato.

Laronidasa purificada es una glucoproteína con un peso molecular de aproximadamente 83 kD. Laronidasa se compone de 628 aminoácidos después de la escisión de la terminación N. La molécula contiene 6 posiciones de modificación de oligosacáridos unidos a N.

Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron tres ensayos clínicos con Aldurazyme para evaluar su eficacia y su seguridad. Un estudio clínico se centró principalmente en valorar el efecto de Aldurazyme sobre las manifestaciones sistémicas de la mucopolisacaridosis I, como poca resistencia, enfermedad pulmonar restrictiva, obstrucción de las vías respiratorias superiores, reducción de la amplitud de movimiento articular, hepatomegalia y problemas de la visión. Un estudio evaluó principalmente la seguridad y la farmacocinética de Aldurazyme en pacientes menores de 5 años de edad, pero también se incluyeron algunas medidas de eficacia. El tercer estudio se realizó para evaluar la farmacodinámica y la seguridad de diferentes regímenes de dosificación con Aldurazyme. Hasta la fecha, no existen datos clínicos que demuestren ningún beneficio en las manifestaciones neurológicas de la enfermedad.

Se valoró la seguridad y la eficacia de Aldurazyme en un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 45 pacientes, de edades comprendidas entre los 6 y los 43 años. Aunque se incluyeron pacientes que representaban la gama completa del espectro de la enfermedad, la mayoría de pacientes eran del fenotipo intermedio y sólo un paciente presentaba el fenotipo grave. Los pacientes se incluyeron con una capacidad vital forzada (CVF) de menos del 80% del valor previsto y debían poder permanecer de pie durante 6 minutos y caminar una distancia de 5 metros.

Los pacientes recibieron 100 U/kg de Aldurazyme o placebo cada semana durante un total de 26 semanas. Las variables primarias de eficacia fueron los cambios en porcentaje de la CVF normal prevista y la distancia absoluta recorrida durante 6 minutos en la prueba de la marcha (6MWT). Todos

los pacientes se reclutaron seguidamente en un estudio abierto en el que todos recibieron 100 U/kg de Aldurazyme cada semana durante un periodo adicional de 3,5 años (182 semanas).

Tras 26 semanas de terapia, los pacientes tratados con Aldurazyme mostraron una mejoría de la función respiratoria y de la capacidad de movimiento en comparación con el grupo placebo, como se indica a continuación.

Fase 3, 26 semanas de tratamiento comparado con el placebo				
			valor p	Intervalo de confianza (95%)
Porcentaje de CVF prevista (porcentaje)	media	5,6	-	
	mediana	3,0	0,009	0,9 – 8,6
6MWT (metros)	media	38,1	-	
	mediana	38,5	0,066	-2,0 – 79,0

El ensayo abierto de extensión mostraba mejoría y/o mantenimiento de estos efectos hasta 208 semanas en el grupo de Aldurazyme/Aldurazyme y 182 semanas en el grupo placebo/Aldurazyme, como se indica en la siguiente tabla.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	En 208 semanas	En 182 semanas
Media del cambio desde el valor inicial antes del tratamiento		
Porcentaje de CVF prevista (%) ¹	- 1,2	- 3,3
6MWT (metros)	+ 39,2	+ 19,4
Índice de apnea/hipopnea (IAH)	- 4,0	- 4,8
Amplitud de movimiento de flexión del hombro (grados)	+ 13,1	+ 18,3
Índice de discapacidad CHAQ/HAQ ²	- 0,43	- 0,26

¹ La disminución en el porcentaje de la CVF prevista no es clínicamente significativa en este periodo de tiempo y el volumen pulmonar absoluto continuó aumentando en proporción con los cambios de altura de la población pediátrica en crecimiento.

² Ambos grupos excedieron la diferencia mínima clínicamente importante (- 0,24).

De los 26 pacientes con volúmenes hepáticos anómalos antes del tratamiento, 22 (85%) lograron un tamaño hepático normal al final del ensayo. Se observó una reducción rápida de la excreción de GAG en orina (µg/mg de creatinina) en las 4 primeras semanas, lo que se mantuvo a lo largo del resto del ensayo. Los niveles de GAG en orina disminuyeron en un 77% y un 66% en los grupos de placebo/Aldurazyme y Aldurazyme/Aldurazyme, respectivamente; y, al final del ensayo, un tercio de los pacientes (15 de 45) habían alcanzado niveles normales de GAG en orina.

Para abordar la heterogeneidad en las manifestaciones de la enfermedad en los pacientes, se usó un criterio de valoración compuesto que resumía los cambios clínicamente significativos de cinco variables de eficacia (porcentaje de la CVF normal prevista, distancia en la 6MWT, amplitud de movimiento de flexión del hombro, IAH y agudeza visual). La respuesta global fue de una mejoría en 26 pacientes (58%), no cambiaba en 10 pacientes (22%) y se deterioraba en 9 pacientes (20%).

Se realizó un ensayo abierto de fase 2, de 1 año de duración, que evaluó principalmente la seguridad y la farmacocinética de Aldurazyme en 20 pacientes menores de 5 años de edad en el momento del reclutamiento (16 pacientes con el fenotipo severo y 4 con el fenotipo intermedio). Se programó la administración a los pacientes de 100 U/kg de Aldurazyme cada semana durante un período total de 52 semanas. A cuatro pacientes se les aumentó la dosis a 200 U/kg durante las últimas 26 semanas debido a los niveles elevados de GAG en orina en la semana 22.

Dieciocho pacientes completaron el ensayo. Aldurazyme era bien tolerado a ambas dosis. El nivel medio de GAG en orina disminuyó en un 50% en la semana 13 y se redujo en un 61% al final del ensayo. Al finalizar el ensayo, todos los pacientes mostraron reducciones en el tamaño hepático y el 50% (9/18) tenían tamaños hepáticos normales. La proporción de pacientes con hipertrofia leve del ventrículo izquierdo disminuyó del 53% (10/19) al 17% (3/18) y la masa media del ventrículo izquierdo normalizada para el área de superficie corporal disminuía en 0,9 en la puntuación Z (n=17). Varios pacientes mostraron un aumento de altura (n=7) y peso (n=3) según la puntuación Z para la edad. Los pacientes más jóvenes con el fenotipo grave (< 2,5 años) y los 4 pacientes con el fenotipo intermedio, mostraron un índice normal de desarrollo mental, mientras que los pacientes mayores con un fenotipo grave no consiguieron ninguna ganancia cognitiva o ésta fue limitada.

Se realizó un estudio de fase 4 para evaluar los efectos farmacodinámicos sobre GAG en orina, el volumen hepático y la 6MWT de diferentes regímenes de dosificación de Aldurazyme. En este estudio abierto de 26 semanas de duración, 33 pacientes con MPS I recibieron uno de los 4 regímenes de Aldurazyme: 100 U/kg IV cada semana (dosis recomendada), 200 U/kg IV cada semana, 200 U/kg IV cada 2 semanas o 300 U/kg IV cada 2 semanas. No se demostró un beneficio definitivo con las dosis más altas sobre la dosis recomendada. El régimen de 200 U/Kg IV cada 2 semanas puede ser una alternativa aceptable para los pacientes con dificultad para recibir perfusiones semanales, sin embargo, no existen evidencias de que la eficacia clínica a largo plazo de estos dos regímenes sea equivalente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa de laronidasa con un tiempo de perfusión de 240 minutos y con una dosis de 100 U/kg de peso corporal, se determinaron las propiedades farmacocinéticas en las semanas 1, 12 y 26.

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

La C_{máx} mostró un aumento con el tiempo. El volumen de distribución disminuyó con el tratamiento continuado, lo que posiblemente se relaciona con la formación de anticuerpos y/o disminución del volumen del hígado. El perfil farmacocinético en los pacientes menores de 5 años de edad fue similar al de los pacientes mayores con menor grado de afectación.

Laronidasa es una proteína y se espera que se degrade metabólicamente a través de la hidrólisis peptídica. Consecuentemente, no se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de laronidasa de forma clínicamente significativa. La eliminación renal de laronidasa se considera una vía de aclaramiento menor (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis únicas, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción. No se espera potencial genotóxico ni carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
Fosfato sódico monobásico, monohidrato
Fosfato sódico dibásico, heptahidrato
Polisorbato 80
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales cerrados:
3 años

Soluciones diluidas:

Desde el punto de vista de seguridad microbiológica, debe utilizarse el producto de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, no debe conservarse para su uso durante más de 24 horas a una temperatura entre 2 °C - 8 °C a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 ml de concentrado para solución en un vial (cristal de tipo I) con obturador (goma de clorobutilo siliconizada) y un sello (aluminio) con tapón de plástico (polipropileno).

Tamaños de envases: 1, 10 y 25 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial de Aldurazyme está destinado para un solo uso. El concentrado para solución para perfusión debe diluirse con solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) utilizando una técnica aséptica. Se recomienda que la solución de Aldurazyme diluida se administre a los pacientes utilizando un equipo de perfusión equipado con un filtro en la vía de 0,2 µm.

Aldurazyme 100 U/ml concentrado para solución para perfusión reconstituido en cloruro sódico al 0,9 % tiene una osmolalidad de 415 – 505 mOsm/kg y un pH de 5,2 – 5,9.

Preparación de la infusión de Aldurazyme (Utilice una técnica aséptica)

- Determine el número de viales a diluir en función del peso del paciente individual. Saque los viales necesarios de la nevera aproximadamente 20 minutos antes para que alcance la temperatura ambiente (por debajo de 30 °C).
- Antes de diluir, inspeccione visualmente cada vial por si hubiera partículas y decoloración. La solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a amarilla pálida no debe tener partículas visibles. No use viales que muestren partículas o decoloración.

- Determine el volumen total de perfusión en función del peso individual del paciente, 100 ml (si el peso corporal es inferior o igual a 20 kg) ó 250 ml (si el peso corporal es mayor de 20 kg) de solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).
- Extraiga y deseche de la bolsa de perfusión un volumen de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) igual al volumen total de Aldurazyme que habrá que añadirse.
- Extraiga el volumen requerido de los viales de Aldurazyme y júntelos.
- Añada el volumen resultante de Aldurazyme a la solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).
- Mezcle cuidadosamente la solución para perfusión.
- Antes de utilizar, inspeccione visualmente la solución por si hubiera partículas. Sólo deben utilizarse las soluciones transparentes e incoloras sin partículas visibles.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Ámsterdam, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/253/001-003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 de junio de 2003

Fecha de la última renovación: 10 de junio de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

BioMarin Pharmaceutical Inc, Galli Drive Facility, 46 Galli Drive, Novato, CA 94949, EE.UU.

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Genzyme Ireland Ltd, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Mensajes clave para las medidas adicionales de minimización de riesgos

El titular de la autorización de comercialización (TAC) garantizará que en cada estado miembro donde se comercialice laronidasa y/o la perfusión domiciliaria esté autorizada, a todos los profesionales sanitarios (PS) que se prevé que prescriban, dispensen, administren laronidasa, tengan acceso/reciban el siguiente material informativo para su difusión de acuerdo con los requisitos locales/sistema nacional de salud:

- Guía de perfusión domiciliaria para los PSs

Además, el médico que trata al paciente/prescriptor que haya recibido el material del TAC distribuirá la siguiente guía educativa a los pacientes/cuidadores:

- Guía de perfusión domiciliaria para pacientes/cuidadores incluyendo un diario de perfusión

Materiales informativos para profesionales sanitarios: guía de perfusión domiciliaria para los PSs

La guía para PSs contiene la siguiente información clave de seguridad para ayudar a los PSs en el manejo de pacientes que reciben laronidasa en el entorno domiciliario.

Información para los PSs que prescriben laronidasa:

- Criterios para determinar la elegibilidad para la perfusión domiciliaria

- Requisitos y organización de la perfusión domiciliaria, incluidos equipo, tratamiento previo y tratamientos de emergencia.

Información para los PSs que administran laronidasa:

- Evaluación médica del paciente antes de la administración de la perfusión domiciliaria
- Requisitos y organización de la perfusión domiciliaria, incluidos equipo, tratamiento previo y tratamientos de emergencia
- Detalles sobre la preparación y administración de laronidasa, incluidos todos los pasos de preparación, reconstitución, dilución y administración
- Información de signos y síntomas relacionados con reacciones asociadas a la perfusión y acciones recomendadas para el manejo de las reacciones adversas al medicamento (RAMs) cuando se presentan síntomas.

Materiales informativos para pacientes: guía de perfusión domiciliaria para pacientes/cuidadores incluyendo un diario de perfusión

La guía del paciente/cuidador contiene la siguiente información clave de seguridad:

- Información sobre el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, incluidos los signos y síntomas de hipersensibilidad, y las acciones recomendadas cuando se presentan los síntomas
- Un diario de perfusión que se puede utilizar para registrar las perfusiones y documentar cualquier reacción asociada a la perfusión (RAPs) relacionada con el producto, incluidas reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico antes, durante o después de la perfusión.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (1 VIAL, 10 VIALES, 25 VIALES)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aldurazyme, 100 U/ml de concentrado para solución para perfusión.
laronidasa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene 100 U de laronidasa.
Cada vial de 5 ml contiene 500 U de laronidasa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Cloruro sódico,
Fosfato sódico monobásico monohidrato,
Fosfato sódico dibásico heptahidrato,
Polisorbato 80,
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de concentrado para solución para perfusión.
10 viales de concentrado para solución para perfusión.
25 viales de concentrado para solución para perfusión.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Para un solo uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La solución no utilizada deberá desecharse.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular de la Autorización de Comercialización:

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/253/001 1 Vial
EU/1/03/253/002 10 Viales
EU/1/03/253/003 25 Viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Aldurazyme, 100 U/ml de concentrado para solución para perfusión
laronidasa
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTROS

Conservar entre 2 °C - 8 °C (en nevera).

Sanofi B.V. - NL

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Aldurazyme, 100 U/ml concentrado para solución para perfusión.

Laronidasa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Aldurazyme y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Aldurazyme
3. Cómo se administra Aldurazyme
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Aldurazyme
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Aldurazyme y para qué se utiliza

Aldurazyme se usa para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de MPS I (mucopolisacaridosis I). Se administra para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad.

Las personas con la enfermedad de MPS I tienen un nivel bajo o no tienen la enzima denominada α -L-iduronidasa que degrada sustancias específicas (glucosaminoglucanos) en el organismo. Como consecuencia, estas sustancias no son degradadas ni procesadas por el organismo como deberían. Se acumulan en muchos tejidos del cuerpo, lo que causa los síntomas de la MPS I.

Aldurazyme es una enzima artificial denominada laronidasa, que puede sustituir a la enzima natural ausente en la enfermedad de MPS I.

2. Qué necesita saber antes de recibir Aldurazyme

No se le debe administrar Aldurazyme

Si es alérgico (hipersensible) a laronidasa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Aldurazyme.

Contacte con su médico inmediatamente si el tratamiento con Aldurazyme provoca:

- Reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia (una reacción alérgica grave) - ver la sección 4 "Posibles efectos adversos". Algunas de estas reacciones pueden poner en peligro la vida. Los síntomas pueden incluir insuficiencia/dificultad respiratoria (incapacidad de los pulmones para funcionar correctamente), estridor (sonido respiratorio chillón) y otros trastornos debido a la obstrucción de las vías respiratorias, respiración acelerada, contracción excesiva de los músculos de las vías respiratorias que provoca dificultad para respirar (broncoespasmo), falta de oxígeno en los tejidos del cuerpo (hipoxia), presión arterial baja, frecuencia cardíaca lenta o erupción cutánea con picor (urticaria).

- Reacciones asociadas con la perfusión, es decir, cualquier efecto adverso que ocurra durante o hasta el final del día de la perfusión (ver los síntomas en la sección 4 “Posibles efectos adversos” a continuación).

Si se producen estas reacciones, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Aldurazyme y su médico iniciará el tratamiento médico apropiado.

Estas reacciones pueden ser especialmente graves si tiene una obstrucción de las vías respiratorias (dificultad para respirar) preexistente asociada a la MPS I.

Es posible que se le administren medicamentos adicionales para ayudar a prevenir reacciones de tipo alérgico, como antihistamínicos, medicamentos para reducir la fiebre (p.ej. paracetamol) y/o corticosteroides.

Su médico también decidirá si puede continuar recibiendo Aldurazyme.

Uso de Aldurazyme con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando medicamentos que contengan cloroquina o procaína debido al posible riesgo de disminución de la acción de Aldurazyme.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No hay experiencia suficiente sobre el uso de Aldurazyme en mujeres embarazadas. No se le debe administrar Aldurazyme durante el embarazo a menos que sea totalmente necesario.

Se desconoce si Aldurazyme se excreta en la leche materna. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Aldurazyme.

No hay información disponible acerca de los efectos de Aldurazyme en la fertilidad.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Aldurazyme contiene sodio

Este medicamento contiene 30 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por vial. Esto equivale al 1,5% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo se administra Aldurazyme

Instrucciones de uso – dilución y administración

El concentrado para solución para perfusión debe diluirse antes de la administración y es de uso intravenoso (ver la información para médicos o profesionales del sector sanitario).

La administración de Aldurazyme deberá llevarse a cabo en un entorno clínico adecuado donde se disponga del equipo de reanimación adecuado para el manejo de emergencias médicas.

Perfusión domiciliaria

Su médico puede considerar que pueda recibir perfusión domiciliaria de Aldurazyme si es seguro y conveniente hacerlo. Si tiene algún efecto adverso durante una perfusión de Aldurazyme, el responsable de la perfusión domiciliaria puede interrumpir la perfusión y comenzar el tratamiento médico adecuado.

Posología

La pauta posológica recomendada de Aldurazyme es 100 U/kg de peso corporal, administrado una vez a la semana mediante perfusión intravenosa. La velocidad de perfusión inicial de 2 U/kg/h podrá aumentarse gradualmente cada 15 minutos, si se tolera, hasta un máximo de 43 U/kg/h. El volumen total de la administración deberá administrarse en aproximadamente 3-4 horas.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Si olvidó que le administrasen una perfusión de Aldurazyme

Si olvidó que le administrasen una perfusión de Aldurazyme, por favor, póngase en contacto con su médico.

Si se le administra más Aldurazyme del que debiera

Si la dosis de Aldurazyme administrada es demasiado alta o la perfusión es demasiado rápida, se pueden producir reacciones adversas al medicamento. Recibir una perfusión demasiado rápida de Aldurazyme puede causar náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, mareo y dificultad para respirar (disnea). En tales situaciones, se debe interrumpir la perfusión o se debe disminuir la velocidad de perfusión inmediatamente. Su médico decidirá si se requiere una intervención adicional.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos se observaron principalmente mientras a los pacientes se le administraba el medicamento o poco después (reacciones asociadas con la perfusión). Si experimenta cualquier reacción como esta, debe **ponerse en contacto con su médico inmediatamente**. El número de estas reacciones disminuía cuanto más tiempo estaban los pacientes en tratamiento con Aldurazyme. La mayoría de estas reacciones eran de una intensidad de leve a moderada. Sin embargo, se ha observado una reacción alérgica sistémica severa (reacción anafiláctica) en los pacientes durante o hasta 3 horas después de las perfusiones de Aldurazyme. Algunos de los síntomas de esa reacción alérgica severa suponían una amenaza para la vida e incluían dificultad extrema para respirar, hinchazón de garganta, presión arterial baja y bajo nivel de oxígeno en el cuerpo. Unos cuantos pacientes que presentaron antecedentes previos de afectación de vías respiratorias superiores y pulmonar asociada a MPS I grave experimentaron reacciones graves como broncoespasmos (estrechamiento de las vías respiratorias), parada respiratoria e hinchazón de la cara. No se conoce la frecuencia del broncoespasmo y la parada respiratoria. La frecuencia de la reacción alérgica severa (reacción anafiláctica) y la hinchazón de la cara se considera frecuente y puede afectar hasta 1 de cada 10 personas.

Los síntomas muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) que no fueron graves incluyen:

- dolor de cabeza,
- náuseas,
- dolor abdominal,
- erupción cutánea,
- enfermedad articular,
- dolor articular,
- dolor de espalda,
- dolor en brazos o piernas,
- rubefacción,
- fiebre, escalofríos,
- aumento de la frecuencia cardíaca,
- aumento de la presión arterial,
- reacción en el lugar de la perfusión como hinchazón, enrojecimiento, acumulación de líquido, malestar, erupción cutánea con picor, color pálido de la piel, decoloración de la piel o sensación de calor.

Entre otros efectos adversos se incluyen los siguientes:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- aumento de la temperatura corporal
- hormigueo
- mareo
- tos
- dificultad para respirar
- vómitos
- diarrea
- hinchazón rápida debajo de la piel en zonas como la cara, garganta, brazos y piernas, que puede poner en peligro la vida si la hinchazón de garganta bloquea las vías respiratorias
- habón urticarial
- picazón
- pérdida de cabello
- sudor frío, sudoración excesiva
- dolor muscular
- palidez
- manos o pies fríos
- sensación de calor, sensación de frío
- fatiga
- síndrome pseudogripal
- dolor en el lugar de la inyección
- inquietud

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- frecuencia cardíaca anormalmente más lenta
- presión arterial elevada o anormalmente alta
- hinchazón de la laringe
- color azulado de la piel (debido a niveles bajos de oxígeno en la sangre)
- respiración acelerada
- enrojecimiento de la piel
- distribución del medicamento al tejido circundante en el lugar de la inyección, donde puede causar daños
- incapacidad de los pulmones para funcionar correctamente (insuficiencia respiratoria)
- hinchazón de la garganta
- sonido respiratorio chillón
- obstrucción de las vías respiratorias que causa dificultad para respirar
- hinchazón de los labios
- hinchazón de la lengua
- hinchazón especialmente de los tobillos y los pies debido a la retención de líquidos
- anticuerpo específico del medicamento, una proteína de la sangre producida en respuesta al medicamento
- anticuerpo que neutraliza el efecto del medicamento

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Aldurazyme

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales sin abrir:

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Aldurazyme

- El principio activo es laronidasa. Un ml de la solución del vial contiene 100 U de laronidasa. Cada vial de 5 ml contiene 500 U de laronidasa.
- Los demás componentes son cloruro sódico, fosfato sódico monobásico monohidrato, fosfato sódico dibásico heptahidrato, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Aldurazyme se presenta como un concentrado para solución para perfusión. Es una solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a amarilla pálida.

Tamaño de los envases: 1, 10 y 25 viales por caja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Ámsterdam, Países Bajos.

Responsable de la fabricación

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 7013

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

United Kingdom

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Cada vial de Aldurazyme está destinado para un solo uso. El concentrado para solución para perfusión debe diluirse con solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) utilizando una técnica aséptica. Se recomienda que la solución de Aldurazyme diluida se administre a los pacientes utilizando un equipo de perfusión equipado con un filtro en la vía de 0,2 µm.

Desde el punto de vista de seguridad microbiológica, deberá utilizarse el producto de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, no deberá conservarse el producto para su uso si se sobrepasan más de 24 horas a una temperatura entre 2°C - 8°C, suponiendo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Aldurazyme no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma perfusión.

Preparación de la perfusión de Aldurazyme (Utilice una técnica aséptica)

- Determine el número de viales a diluir en función del peso del paciente individual. Saque los viales necesarios de la nevera aproximadamente 20 minutos antes para que alcancen la temperatura ambiente (por debajo de 30 °C).
- Antes de diluir, inspeccione visualmente cada vial por si hubiera partículas y presentara decoloración. La solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a amarilla pálida, no debe tener partículas visibles. No use viales que muestren partículas o decoloración.
- Determine el volumen total de perfusión en función del peso individual del paciente, 100 ml (si el peso corporal es inferior o igual a 20 kg) ó 250 ml (si el peso corporal es mayor de 20 kg) de solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9%.
- Extraiga y deseche de la bolsa de perfusión un volumen de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) igual al volumen total de Aldurazyme que habrá que añadirse.
- Extraiga el volumen requerido de los viales de Aldurazyme y júntelos.
- Añada el volumen resultante de Aldurazyme a la solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).
- Mezcle cuidadosamente la solución para perfusión.

- Antes de utilizar, inspeccione visualmente la solución por si hubiera partículas. Sólo deben utilizarse las soluciones transparentes e incoloras sin partículas visibles.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.