

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aldurazyme 100 U/mL concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL contiene 100 U (circa 0,58 mg) di laronidasi.
Ciascun flaconcino da 5 mL contiene 500 U di laronidasi.

L'unità di attività (U) è definita come l'idrolisi di una micromole di substrato (4-MUI) al minuto.

La laronidasi è una forma ricombinante della α -L-iduronidasi umana ed è prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante, attraverso l'uso di colture cellulari di ovaio di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary* - CHO).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ciascun flaconcino da 5 mL contiene 1,29 mmol di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Una soluzione da limpida a leggermente opalescente, e da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aldurazyme è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di Mucopolisaccaridosi I (MPS I; deficit di α -L-iduronidasi), per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche della patologia (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Aldurazyme deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico con esperienza nella gestione dei pazienti affetti da MPS I o da altre patologie metaboliche ereditarie. La somministrazione di Aldurazyme deve essere effettuata in ambiente clinico idoneo in cui siano immediatamente disponibili attrezzature di rianimazione per la gestione di emergenze mediche.

Posologia

Il regime posologico raccomandato di Aldurazyme è 100 U/kg di peso corporeo, somministrato una volta la settimana.

Popolazione pediatrica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per la popolazione pediatrica.

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di Aldurazyme nei pazienti di oltre 65 anni di età non sono state stabilite. Pertanto, per tali pazienti non è possibile avanzare alcuna raccomandazione posologica.

Insufficienza renale ed epatica

La sicurezza e l'efficacia di Aldurazyme non sono state valutate in pazienti con insufficienza renale o epatica. Pertanto, per tali pazienti non è possibile avanzare alcuna raccomandazione posologica.

Modo di somministrazione

Aldurazyme deve essere somministrato per infusione endovenosa.

L'iniziale velocità di infusione di 2 U/kg/ora può essere aumentata gradualmente ogni quindici minuti, se tollerato, fino a un massimo di 43 U/kg/ora. Il volume totale dell'infusione deve essere somministrato in 3-4 ore circa. Per informazioni sul pretrattamento vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Infusione domiciliare

Per i pazienti che tollerano bene le infusioni e non presentano anamnesi di reazioni associate all'infusione (*Infusion-associated reactions* - IAR) moderate o severe per alcuni mesi, può essere presa in considerazione la possibilità di eseguire l'infusione di Aldurazyme a domicilio. La decisione di passare all'infusione domiciliare per il paziente deve essere presa dopo la valutazione e in base alla raccomandazione da parte del medico curante.

L'infrastruttura, le risorse e le procedure di infusione domiciliare, compresa la formazione, devono essere stabilite e disponibili per l'operatore sanitario. L'infusione domiciliare deve essere supervisionata da un operatore sanitario che deve essere sempre disponibile durante l'infusione domiciliare e per un periodo di tempo predefinito dopo l'infusione. Prima dell'inizio dell'infusione domiciliare, il medico curante e/o l'infermiere devono fornire informazioni appropriate al paziente e/o alla persona che si prende cura del paziente (*caregiver*).

La dose e la velocità di infusione devono rimanere costanti mentre si è a casa e non devono essere modificate senza la supervisione di un operatore sanitario.

Se il paziente manifesta reazioni avverse durante l'infusione domiciliare, il processo di infusione deve essere interrotto immediatamente e deve essere avviato un trattamento medico appropriato (vedere paragrafo 4.4). Potrebbe essere necessario che le infusioni successive vengano eseguite in ospedale o in un contesto appropriato di assistenza ambulatoriale fino a quando non si manifesti più alcuna reazione avversa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità severa (ad es. reazione anafilattica) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni di ipersensibilità (inclusa anafilassi)

Reazioni di ipersensibilità, inclusa l'anafilassi sono state riportate in pazienti trattati con Aldurazyme (vedere paragrafo 4.8). Alcune di queste reazioni erano pericolose per la vita e includevano insufficienza/difficoltà respiratoria, stridore, malattia ostruttiva delle vie aeree, ipossia, ipotensione, bradicardia e orticaria.

Quando viene somministrato Aldurazyme, è necessario poter disporre tempestivamente di idonee misure di supporto medico, incluse apparecchiature di rianimazione cardiopolmonare.

Se si verificano anafilassi o altre reazioni severe di ipersensibilità, l'infusione di Aldurazyme deve essere interrotta immediatamente. Si deve usare cautela se si sta prendendo in considerazione l'uso di adrenalina in pazienti con MPS I a causa dell'aumentata prevalenza della malattia coronarica in questi

pazienti. Nei pazienti con ipersensibilità severa, può essere presa in considerazione la procedura di desensibilizzazione ad Aldurazyme. Se si decide di somministrare nuovamente il prodotto, è necessario prestare estrema attenzione, con adeguate misure di rianimazione disponibili.

Se si verificano reazioni di ipersensibilità lievi o moderate, la velocità di infusione può essere rallentata o l'infusione può essere temporaneamente interrotta.

Se il paziente tollera l'infusione, è possibile aumentare la dose, fino a giungere alla dose approvata

Reazioni associate all'infusione (IAR)

Reazioni associate all'infusione (IAR), definite come qualsiasi evento avverso connesso che si verifica nel corso dell'infusione oppure durante il giorno di infusione, sono state riportate in pazienti trattati con Aldurazyme (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con una sottostante patologia acuta al momento dell'infusione di Aldurazyme sembrano soggetti a un rischio maggiore di IAR. È necessario valutare attentamente lo stato clinico del paziente prima di somministrare Aldurazyme.

Nella prima somministrazione di Aldurazyme o al momento della ripresa del trattamento in seguito ad interruzione, si consiglia il pretrattamento dei pazienti (con antistaminici e/o antipiretici) circa 60 minuti prima dell'inizio dell'infusione, per minimizzare la potenziale insorgenza di IAR. Se indicato clinicamente, considerare la somministrazione di medicinali di pretrattamento anche nelle successive infusioni di Aldurazyme. Poiché esistono pochi dati sulla ripresa del trattamento in seguito ad interruzione prolungata, dopo l'interruzione adottare le dovute precauzioni a causa dell'aumentato rischio teorico di reazione di ipersensibilità.

Sono state segnalate severe IAR in pazienti con preesistente compromissione severa delle vie aeree superiori, pertanto questa tipologia di pazienti deve continuare ad essere attentamente controllata. Inoltre, questi pazienti devono ricevere l'infusione di Aldurazyme solo in un ambiente ospedaliero adeguato, dove è prontamente disponibile l'attrezzatura per la rianimazione e la gestione di emergenze mediche.

In caso di una singola reazione severa associata all'infusione, interrompere l'infusione fino alla scomparsa dei sintomi e prendere in considerazione un trattamento sintomatico (per esempio con antistaminici e antipiretici/antinfiammatori). Dopo una reazione severa connessa all'infusione devono essere valutati rischi e benefici di una nuova somministrazione. L'infusione potrà essere ripresa con una riduzione della velocità d'infusione a 1/2 – 1/4 della velocità a cui si è verificata la reazione.

In caso di IAR moderata ricorrente o di ripresa del trattamento dopo una IAR severa singola, instaurare un pretrattamento (antistaminici e antipiretici/antinfiammatori e/o corticosteroidi) ed una riduzione della velocità d'infusione a 1/2 – 1/4 della velocità a cui si è verificata la reazione precedente.

In caso di IAR da lieve a moderata, prendere in considerazione un trattamento sintomatico (per esempio con antistaminici e antipiretici/antinfiammatori) e/o una riduzione della velocità d'infusione ad un valore pari alla metà della velocità a cui si è verificata la reazione.

Se il paziente tollera l'infusione è possibile aumentare la dose, fino a giungere alla dose approvata

Immunogenicità

Sulla base dello studio clinico di Fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ci si aspetta che quasi tutti i pazienti sviluppino anticorpi IgG anti-laronidasi, generalmente entro 3 mesi dall'inizio del trattamento.

Come per qualsiasi medicinale proteico endovenoso, sono possibili severe reazioni di ipersensibilità di tipo allergico.

IAR e le reazioni di ipersensibilità possono verificarsi indipendentemente dallo sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ADA).

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi o sintomi di IAR devono essere trattati con cautela durante la somministrazione di Aldurazyme (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

I pazienti trattati con Aldurazyme vanno tenuti strettamente sotto controllo e tutte le reazioni associate all'infusione, le reazioni ritardate ed eventuali reazioni immunologiche vanno segnalate. Lo stato anticorpale, tra cui IgG, IgE, anticorpi neutralizzanti per l'attività enzimatica o la ricaptazione enzimatica, deve essere regolarmente monitorato e segnalato.

Negli studi clinici, le reazioni associate all'infusione sono state solitamente controllate rallentando la velocità d'infusione e (pre)trattando il paziente con antistaminici e/o con antipiretici (paracetamolo oppure ibuprofene), consentendo in tal modo al paziente di proseguire il trattamento.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 30 mg di sodio per flaconcino, equivalente a 1,5 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto, ed è somministrato mediante soluzione endovenosa di cloruro di sodio 0,9 % (vedere paragrafo 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Da un punto di vista metabolico, è improbabile che la laronidasi possa andare soggetta ad interazioni mediate dal Citocromo P450.

Non somministrare Aldurazyme simultaneamente alla cloroquina o alla procaina, per via del potenziale rischio d'interferenza con la captazione intracellulare della laronidasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Aldurazyme in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, Aldurazyme non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

È possibile che la laronidasi venga secreta nel latte materno. A causa dell'assenza di dati circa i neonati esposti alla laronidasi attraverso il latte materno, si consiglia di interrompere l'allattamento durante il trattamento con Aldurazyme.

Fertilità

Non vi sono dati clinici sugli effetti di laronidasi sulla fertilità. I dati preclinici non mostrano alcun effetto avverso significativo (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Negli studi clinici, la maggioranza degli eventi avversi correlati è stata classificata come reazioni associate all'infusione (IAR), evidenziate nel 53 % dei pazienti nello studio di Fase 3 (trattati per un massimo di 4 anni) e nel 35 % dei pazienti nello studio nei minori di 5 anni (fino a 1 anno di trattamento). Alcune delle IAR erano severe. Nel tempo, il numero di tali reazioni è diminuito. Le reazioni avverse (ADR) più frequenti sono state: cefalea, nausea, dolore addominale, eruzione cutanea, artralgia, mal di schiena, dolore agli arti, vampate, ipertensione, reazioni nella sede di somministrazione, aumento della pressione arteriosa, calo della saturazione di ossigeno, tachicardia e brividi.

L'esperienza post marketing ha rilevato le seguenti reazioni associate all'infusione: cianosi, ipossia, tachipnea, ipertensione, vomito, brividi ed eritema; in alcuni casi le reazioni erano severe.

Tabella delle reazioni avverse

Le ADR ad Aldurazyme riferite durante lo studio di Fase 3 e la sua estensione in un totale di 45 pazienti di età pari o superiore a 5 anni, trattati per un massimo di 4 anni, sono elencate nella tabella usando le seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), molto raro ($<1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). A causa della popolazione ridotta di pazienti, una ADR riportata in un unico paziente è stata classificata come comune.

| Classificazione sistemica organica MedDRA | Molto comune | Comune | Non nota |
|---|---|---|---|
| Disturbi del sistema immunitario | | reazione anafilattica | ipersensibilità |
| Disturbi psichiatrici | | irrequietezza | |
| Patologie del sistema nervoso | cefalea | parestesia, capogiro | |
| Patologie cardiache | | tachicardia | bradicardia |
| Patologie vascolari | rossore | ipotensione, pallore, sensazione di freddo alle estremità | ipertensione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | Sofferenza respiratoria, dispnea, tosse | cianosi, ipossia, tachipnea, broncospasmo, arresto respiratorio, edema della laringe, insufficienza respiratoria, gonfiore faringeo, stridore, patologia ostruttiva delle vie aeree |
| Patologie gastrointestinali | nausea, dolore addominale | vomito, diarrea | Gonfiore delle labbra, gonfiore della lingua |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Eruzione cutanea | angioedema, gonfiore in viso, orticaria, prurito, sudori freddi, alopecia, iperidrosi | eritema, edema facciale, |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | artropatia, artralgia, dolore dorsale, dolore a un arto | dolore muscoloscheletrico | |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di | ipertensione, reazione in sede di infusione* | brividi, sensazione di calore, sensazione di freddo, stanchezza, | Stravaso, edema periferico |

| | | | |
|-------------------|--|--|--|
| somministrazione | | malattia simile all'influenza, dolore in sede di iniezione | |
| Esami diagnostici | | aumento della temperatura corporea, calo della saturazione di ossigeno | anticorpi farmaco-specifici, anticorpi neutralizzanti, aumento della pressione arteriosa |

*Durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing, le reazioni in sede di infusione/iniezione includevano in particolare: gonfiore, eritema, edema, fastidio, orticaria, pallore, macule e calore.

Un unico paziente con pregressa compromissione delle vie aeree ha sviluppato una severa reazione a tre ore dall'inizio dell'infusione (alla settimana 62 del trattamento) con orticaria e ostruzioni delle vie aeree, ed è stato sottoposto a tracheotomia. Questo paziente ha dato esito positivo per la presenza di IgE.

Inoltre, in un numero limitato di pazienti con precedente anamnesi di severa compromissione delle vie aeree superiori e dei polmoni correlata alla MPS I si sono verificate reazioni severe, incluso broncospasmo, arresto respiratorio ed edema facciale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Nella tabella sono riportate le ADR ad Aldurazyme riferite durante uno studio di Fase 2 in un totale di 20 pazienti, sotto i 5 anni di età e in gran parte del fenotipo severo, trattati fino a 12 mesi. Tutte le ADR erano di intensità da lieve a moderata.

| Classificazione sistemica organica MedDRA | Termine preferenziale MedDRA | Frequenza |
|--|-------------------------------------|------------------|
| Patologie cardiache | tachicardia | Molto comune |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | piressia | Molto comune |
| | brividi | Molto comune |
| Esami diagnostici | aumento della pressione arteriosa | Molto comune |
| | calo della saturazione di ossigeno | Molto comune |

In uno studio di fase 4, 33 pazienti con MPS I hanno ricevuto uno dei 4 regimi di dose: 100 U/kg e.v. ogni settimana (dose raccomandata), 200 U/kg e.v. ogni settimana, 200 U/kg e.v. ogni 2 settimane o 300 U/kg e.v. ogni 2 settimane. Il gruppo con dose raccomandata ha presentato il minor numero di pazienti con ADR e IAR. Il tipo di IAR è risultato simile ai tipi riscontrati in altri studi clinici.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Immunogenicità

La quasi totalità dei pazienti ha sviluppato anticorpi IgG alla laronidasi. La maggior parte dei pazienti ha registrato una sierconversione entro 3 mesi dall'avvio del trattamento, malgrado nel caso dei pazienti di età inferiore a 5 anni e con fenotipo più severo essa sia avvenuta essenzialmente nel giro di 1 mese (media: 26 giorni contro 45 giorni in pazienti di età uguale o maggiore di 5 anni). Al termine dello studio di Fase 3 (o al momento del ritiro anticipato dallo studio), 13/45 pazienti non presentavano anticorpi rilevabili mediante radioimmunoprecipitazione (RIPA), inclusi 3 pazienti mai sierconvertiti. I pazienti con livelli di anticorpi da assenti a bassi hanno mostrato un calo consistente del livello di GAG urinari, mentre i pazienti con titoli elevati di anticorpi hanno mostrato un calo variabile dei GAG urinari. La significatività clinica di questa conclusione non è chiara, dato che non ci sono stati rapporti coerenti tra il livello degli anticorpi IgG e gli endpoint di efficacia clinica.

Inoltre, negli studi di Fase 2 e 3, 60 pazienti sono stati sottoposti a test per valutare gli effetti di neutralizzazione *in vitro*. Quattro pazienti (tre pazienti nello studio di Fase 3 e uno nello studio di Fase

2) presentavano livelli da marginali a bassi nell'inibizione *in vitro* dell'attività enzimatica della laronidasi, che non è parsa avere effetti sull'efficacia clinica e/o sulla riduzione dei GAG urinari.

La presenza di anticorpi non è sembrata correlata all'incidenza delle IAR, nonostante l'inizio delle IAR coincidesse generalmente con la formazione di anticorpi IgG. L'insorgenza degli anticorpi IgE non è stata studiata approfonditamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione inadeguata di laronidasi (sovradosaggio e/o velocità di infusione superiore a quanto raccomandato) può essere associata a reazioni avverse al farmaco.

Una somministrazione eccessivamente veloce di laronidasi può provocare nausea, dolore addominale, cefalea, capogiri e dispnea.

In tali situazioni, e in base allo stato clinico del paziente, l'infusione deve essere interrotta o la velocità di infusione rallentata immediatamente. Se clinicamente appropriato, possono essere indicati ulteriori interventi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: enzimi

Codice ATC: A16AB05.

Mucopolisaccaridosi di tipo I (MPS I)

I disordini da accumulo di mucopolisaccaridi sono causati dal deficit degli specifici enzimi lisosomiali necessari al catabolismo dei glicosaminoglicani (GAG). La MPS I è una malattia eterogenea e multisistemica, caratterizzata da deficit di α -L-iduronidasi, un'idrolasi lisosomiale che catalizza l'idrolisi dei residui α -L-iduronici terminali del dermatansolfato e dell'eparansolfato. Un'attività ridotta o assente di α -L-iduronidasi porta all'accumulo di GAG, dermatansolfato ed eparansolfato in molte tipologie cellulari e tissutali.

Meccanismo d'azione

La base logica della terapia enzimatica sostitutiva consiste nel ripristinare un livello d'attività enzimatica sufficiente per idrolizzare il substrato accumulatosi e per prevenire l'ulteriore accumulo. A seguito dell'infusione endovenosa, la laronidasi è rapidamente eliminata dalla circolazione e captata dalle cellule nei lisosomi, molto probabilmente tramite i recettori di mannosio-6 fosfato.

La laronidasi purificata è una glicoproteina con peso molecolare di circa 83 kDa. La laronidasi comprende 628 aminoacidi a seguito della scissione di N-terminale. La molecola contiene 6 siti di modificazioni oligosaccaridi N-collegati.

Sicurezza ed efficacia clinica

Tre studi clinici sono stati effettuati per valutare l'efficacia e la sicurezza di Aldurazyme. Uno studio clinico si è concentrato prevalentemente sulla valutazione dell'effetto di Aldurazyme sulle manifestazioni sistemiche della MPS I quali scarsa resistenza, malattia polmonare restrittiva, ostruzione delle vie aeree superiori, range di movimento articolare ridotto, epatomegalia e disturbi visivi. Uno studio ha valutato principalmente la sicurezza e la farmacocinetica di Aldurazyme in pazienti di età inferiore a 5 anni, ma sono state incluse anche alcune misurazioni dell'efficacia. Il terzo

studio è stato effettuato per valutare la farmacodinamica e la sicurezza dei vari regimi di dose di Aldurazyme.

Finora non esistono dati clinici che dimostrino un beneficio per le manifestazioni neurologiche di questa malattia.

La sicurezza e l'efficacia di Aldurazyme sono state valutate in uno studio di Fase 3 randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo di 45 pazienti con un'età da 6 a 43 anni. Nonostante siano stati arruolati pazienti rappresentativi dell'intero spettro patologico, la maggior parte dei pazienti era di fenotipo intermedio con solo un paziente che presentava il fenotipo severo. I pazienti sono stati arruolati con una Capacità Vitale Forzata (CVF) inferiore all'80 % del valore previsto e dovevano essere capaci di rimanere in piedi per almeno 6 minuti e di camminare per 5 metri.

I pazienti hanno ricevuto 100 U/kg di Aldurazyme oppure placebo, ogni settimana per un totale di 26 settimane. Gli *endpoints* principali per l'efficacia erano i cambiamenti in percentuale della normale CVF prevista, e inoltre la distanza assoluta percorsa durante il test della marcia per sei minuti (6MWT). Tutti i pazienti sono stati successivamente arruolati in uno studio di estensione in aperto in cui sono stati tutti trattati con 100 U/kg di Aldurazyme per settimana per altri 3,5 anni (182 settimane).

Dopo 26 settimane di terapia, nei pazienti trattati con Aldurazyme si è riscontrato un miglioramento della funzione respiratoria e della capacità di camminare, se confrontati con il placebo, come indicato nella tabella.

| Fase 3, 26 settimane di trattamento confronto con placebo | | | | |
|--|---------|------|----------|------------------------------------|
| | | | valore p | Intervallo di confidenza (95 %) |
| Percentuale prevista CVF (punto percentuale) | media | 5,6 | - | |
| | mediana | 3,0 | 0,009 | 0,9 - 8,6 |
| 6MWT (metri) | media | 38,1 | - | |
| | mediana | 38,5 | 0,066 | -2,0 - 79,0 |

Lo studio di estensione in aperto ha mostrato un miglioramento e/o un mantenimento di questi effetti per un massimo di 208 settimane nel gruppo Aldurazyme/Aldurazyme e di 182 settimane nel gruppo Placebo/Aldurazyme, come indicato nella tabella seguente.

| | Aldurazyme/Aldurazyme | Placebo/Aldurazyme |
|--|------------------------------|---------------------------|
| | A 208 settimane | A 182 settimane |
| Variazione media dalla visita di baseline pre-trattamento | | |
| Percentuale CVF prevista (%) ¹ | - 1,2 | - 3,3 |
| 6MWT (metri) | + 39,2 | + 19,4 |
| Indice apnea/ipopnea (AHI) | - 4,0 | - 4,8 |
| Range di movimento della flessione della spalla (gradi) | + 13,1 | + 18,3 |
| Indice di disabilità CHAQ/HAQ ² | - 0,43 | - 0,26 |

¹ La diminuzione nella percentuale prevista di CVF non è clinicamente significativa in questo periodo di tempo, inoltre i volumi polmonari assoluti hanno continuato ad aumentare in modo commisurato ai cambiamenti nell'altezza dei pazienti pediatrici in crescita.

² Entrambi i gruppi hanno superato la differenza minima clinicamente importante (-0,24).

Dei 26 pazienti con volumi epatici anormali alla visita di baseline pre-trattamento, al termine dello studio in 22 (85 %) hanno raggiunto delle dimensioni epatiche normali. C'è stato un calo rapido nell'escrezione dei GAG urinari ($\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina) entro le prime 4 settimane, che è rimasto costante nel corso del resto dello studio. Nei gruppi Placebo/Aldurazyme e Aldurazyme/Aldurazyme, i livelli di GAG urinari sono diminuiti rispettivamente del 77 % e del 66 %; al termine dello studio, un terzo dei pazienti (15 su 45) ha raggiunto dei livelli normali di GAG urinari.

Per prendere in esame l'eterogeneità della manifestazione della malattia nei pazienti, utilizzando un *endpoint* composito in grado di riassumere i cambiamenti clinicamente significativi su cinque variabili di efficacia (percentuale CVF normale prevista, distanza 6MWT, range di movimento della flessione della spalla, AHI e acuità visiva) la risposta globale è stata un miglioramento in 26 pazienti (58 %), nessun miglioramento in 10 pazienti (22 %) e un peggioramento in 9 pazienti (20 %).

È stato eseguito uno studio di 1 anno di Fase 2, in aperto, che essenzialmente ha valutato la sicurezza e la farmacocinetica di Aldurazyme in 20 pazienti di età inferiore a 5 anni alla data di arruolamento (16 pazienti erano del fenotipo severo, 4 del fenotipo intermedio). Si è stabilito di somministrare ai pazienti Aldurazyme 100 U/kg con infusioni settimanali per un totale di 52 settimane. Quattro pazienti sono stati sottoposti a aumenti di dosaggio a 200 U/kg per le ultime 26 settimane, a causa dei livelli elevati di GAG urinari alla settimana 22.

Diciotto pazienti hanno completato lo studio. Aldurazyme è stato ben tollerato a entrambi i dosaggi. Il livello medio di GAG urinari è diminuito del 50 % alla settimana 13 ed è stato ridotto del 61 % al termine dello studio. Al completamento dello studio, tutti i pazienti hanno mostrato riduzioni nelle dimensioni epatiche, il 50 % (9/18) presentava dimensioni epatiche normali. La proporzione dei pazienti con ipertrofia lieve del ventricolo sinistro è scesa dal 53 % (10/19) al 17 % (3/18), mentre la massa ventricolare sinistra media, normalizzata per l'area della superficie corporea, è diminuita di 0,9 punti dello Z-Score (n=17). Molti pazienti hanno mostrato un aumento in altezza (n=7) e peso (n=3) nello Z-Score dell'età. I pazienti più giovani con il fenotipo severo (< 2,5 anni) e tutti e 4 i pazienti con il fenotipo intermedio hanno mostrato un tasso normale di sviluppo mentale, mentre i pazienti più anziani, con un fenotipo severo, non hanno ottenuto miglioramenti, o miglioramenti limitati, nella cognizione.

È stato effettuato uno studio di fase 4 per valutare gli effetti farmacodinamici dei vari regimi di dose di Aldurazyme sui GAG urinari, sul volume epatico e sul test 6MWT. In tale studio in aperto, della durata di 26 settimane, 33 pazienti con MPS I hanno ricevuto uno dei 4 regimi di dose di Aldurazyme: 100 U/kg e.v. ogni settimana (dose raccomandata), 200 U/kg e.v. ogni settimana, 200 U/kg e.v. ogni 2 settimane o 300 U/kg e.v. ogni 2 settimane. Non si è evidenziato alcun beneficio concreto delle dosi superiori rispetto alla dose raccomandata. Il regime di 200 U/kg e.v. ogni 2 settimane può rappresentare un'alternativa accettabile per i pazienti con difficoltà a ricevere infusioni settimanali; tuttavia, non ci sono prove che l'efficacia clinica a lungo termine di questi due regimi di dose sia equivalente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito della somministrazione endovenosa di laronidasi, con tempo di infusione pari a 240 minuti e a dosi di 100 U/kg di peso corporeo, si sono misurate le proprietà farmacocinetiche alle settimane 1, 12 e 26.

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

La C_{max} ha mostrato un aumento nel tempo. Il volume di distribuzione si è ridotto col trattamento continuato, possibilmente correlato alla formazione di anticorpi e/o del calo del volume epatico. Il profilo farmacocinetico in pazienti di età inferiore a 5 anni era simile a quello dei pazienti di età superiore e con manifestazioni meno severe.

La laronidasi è una proteina e si prevede la sua degradazione metabolica attraverso l'idrolisi dei peptidi. Di conseguenza, non si prevede che l'eventuale funzione epatica compromessa possa avere effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica della laronidasi. L'eliminazione renale della laronidasi è ritenuta una modalità di eliminazione secondaria (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacovigilanza, tossicità a singola dose, tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva. Non si prevede un potenziale genotossico e cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini sigillati:
3 anni

Soluzioni diluite:

Dal punto di vista della sicurezza microbiologica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se esso non è usato immediatamente, la conservazione della soluzione diluita (da infondere) non deve superare 24 ore a 2 °C – 8 °C, sempre che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 mL concentrato per soluzione in un flaconcino (vetro tipo I) con chiusura (in gomma clorobutile siliconata) e con sigillo (in alluminio) con apertura a scatto (in polipropilene).

Confezioni: 1, 10 e 25 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ciascun flaconcino di Aldurazyme è destinato esclusivamente ad una singola somministrazione. Il concentrato per soluzione per infusione va diluito con soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %), avvalendosi di una tecnica asettica. Si consiglia di somministrare ai pazienti la

soluzione diluita di Aldurazyme con l'ausilio di un set per infusione provvisto di filtro in linea da 0,2 µm.

Aldurazyme 100 U/mL concentrato per soluzione per infusione ricostituito in cloruro di sodio allo 0,9 % ha un'osmolalità di 415 – 505 mOsm/kg e un pH di 5,2 – 5,9.

Preparazione dell'infusione di Aldurazyme (utilizzare una tecnica asettica)

- Determinare il numero di flaconcini da diluire, sulla base del peso del singolo paziente. Togliere i necessari flaconcini dal frigorifero circa 20 minuti prima, per portarli a temperatura ambiente (sotto 30 °C).
- Prima della diluizione, ispezionare visivamente ciascun flaconcino, per escludere che contenga materiale particellare o che presenti scolorimento. La soluzione, da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro, non deve contenere particelle visibili. Non utilizzare i flaconcini che presentano particelle o scolorimento.
- Determinare il volume totale dell'infusione sulla base del peso del singolo paziente, ossia 100 mL (se il peso del paziente è 20 kg o meno), oppure 250 mL (se il peso supera 20 kg) di soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %).
- Aspirare e scartare un volume di soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) dalla sacca per infusione, pari al volume totale di Aldurazyme che si desidera aggiungere.
- Aspirare il necessario volume dai flaconcini di Aldurazyme e combinare i volumi aspirati.
- Aggiungere i volumi combinati di Aldurazyme alla soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %).
- Miscelare piano la soluzione per infusione.
- Prima dell'uso, ispezionare visivamente la soluzione per escludere che presenti particelle. Utilizzare esclusivamente soluzioni limpide ed incolore, prive di particelle visibili.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/253/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2003
Data dell'ultimo rinnovo: 10 giugno 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea per i Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO
RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL
MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

BioMarin Pharmaceutical Inc, Galli drive Facility, 46 Galli Drive, Novato, CA 94949, USA

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Messaggi chiave delle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (*Marketing Authorization Holder* - MAH) deve garantire che in ogni Stato membro in cui laronidasi è commercializzata e/o è autorizzata l'infusione domiciliare, tutti gli operatori sanitari (*Healthcare Professionals* - HCPs) che sono tenuti a prescrivere, dispensare, somministrare laronidasi, abbiano accesso alla/siano forniti della seguente guida educativa da diffondere secondo i requisiti locali/il sistema sanitario nazionale:

- Guida all'infusione domiciliare per gli HCP

Inoltre, la seguente guida educativa sarà distribuita ai pazienti/*caregiver* dal medico curante/prescrittore che ha ricevuto il materiale dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- Guida all'infusione domiciliare per il paziente/*caregiver*, compreso un diario infusionale

Materiale educativo per gli operatori sanitari: Guida all'infusione domiciliare per gli HCP

La guida per gli HCP contiene le seguenti informazioni chiave sulla sicurezza a supporto degli HCP nella gestione dei pazienti che ricevono laronidasi nel contesto domestico.

Informazioni per gli operatori sanitari che prescrivono laronidasi:

- Criteri per determinare l'idoneità all'infusione domiciliare

- Requisito e organizzazione dell'infusione domiciliare, comprese attrezzature, pre-trattamento e trattamenti di emergenza

Informazioni per gli HCP che somministrano laronidasi:

- Valutazione medica del paziente prima della somministrazione dell'infusione domiciliare.
- Requisiti e organizzazione dell'infusione domiciliare, comprese attrezzature, pre-trattamento e trattamenti di emergenza
- Dettagli sulla preparazione e la somministrazione di laronidasi, comprese tutte le fasi di preparazione, ricostituzione, diluizione e somministrazione
- Informazioni sui segni e sui sintomi correlati alle reazioni associate all'infusione e azioni raccomandate per la gestione delle reazioni avverse al farmaco (*adverse drug reactions - ADRs*) quando si manifestano i sintomi

Materiale educativo per il paziente: Guida all'infusione domiciliare per il paziente/caregiver, compreso un diario infusione

La guida per il paziente/caregiver contiene le seguenti informazioni fondamentali sulla sicurezza:

- Informazioni sul rischio di reazioni da ipersensibilità, compresi i segni e i sintomi di ipersensibilità e le azioni raccomandate quando si manifestano i sintomi
- Diario infusione che può essere utilizzato per registrare le infusioni e documentare eventuali reazioni associate all'infusione (*Infusion-Associated Reactions - IAR*) correlate al prodotto, comprese reazioni di ipersensibilità di tipo allergico prima, durante o dopo l'infusione.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**SCATOLA ESTERNA (1 FLACONCINO, 10 FLACONCINI, 25 FLACONCINI)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aldurazyme, 100 U/mL concentrato per soluzione per infusione
Laronidasi

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 mL contiene 100 U di laronidasi.
Ciascun flaconcino da 5 mL contiene 500 U di laronidasi.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Sodio cloruro,
Sodio fosfato monobasico monoidrato,
Sodio fosfato dibasico eptaidrato,
Polisorbato 80,
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di concentrato per soluzione per infusione.
10 flaconcini concentrato per soluzione per infusione.
25 flaconcini concentrato per soluzione per infusione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Monouso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire la soluzione inutilizzata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/253/001 1 Flaconcino
EU/1/03/253/002 10 Flaconcini
EU/1/03/253/003 25 Flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Aldurazyme 100 U/mL concentrato per soluzione per infusione
Iaronidasi
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 mL

6. ALTRO

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Sanofi B.V. - NL

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Aldurazyme 100 U/mL concentrato per soluzione per infusione Laronidasi

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Aldurazyme e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Aldurazyme
3. Come prendere Aldurazyme
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Aldurazyme
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Aldurazyme e a cosa serve

Aldurazyme è usato per trattare i pazienti con MPS I (Mucopolisaccaridosi I). Viene somministrato per trattare le manifestazioni non neurologiche della malattia.

Le persone affette da malattia MPS I presentano un livello basso o assente di un enzima chiamato α -L-iduronidasi, in grado di scomporre alcune sostanze specifiche (glicosaminoglicani) dell'organismo. Di conseguenza, tali sostanze non vengono scomposte ed elaborate in modo corretto, accumulandosi in molti tessuti dell'organismo e causando i sintomi della MPS I.

Aldurazyme è un enzima artificiale chiamato laronidasi, in grado di sostituire l'enzima naturale carente nella malattia MPS I.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Aldurazyme

Non prenda Aldurazyme

Se è allergico (ipersensibile) a laronidasi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Aldurazyme.

Contatti immediatamente il medico se il trattamento con Aldurazyme causa:

- Reazioni allergiche, inclusa anafilassi (una grave reazione allergica) – vedere paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”. Alcune di queste reazioni possono essere pericolose per la vita. I sintomi possono includere insufficienza/difficoltà respiratoria (incapacità dei polmoni di funzionare correttamente), stridore (suono respiratorio acuto) e altri disturbi dovuti all'ostruzione delle vie aeree, respirazione rapida, contrazione eccessiva dei muscoli delle vie aeree che causa difficoltà respiratoria (broncospasmo), mancanza di ossigeno nei tessuti corporei (ipossia), bassa pressione sanguigna, rallentamento del battito cardiaco o eruzione cutanea pruriginosa (orticaria).
- Reazioni associate all'infusione cioè. un qualsiasi effetto indesiderato che si verifica nel corso dell'infusione, oppure entro il giorno dell'infusione (per i sintomi vedere sotto il paragrafo 4, “Possibili effetti indesiderati”).

Se ha queste reazioni, l'infusione di Aldurazyme dovrà essere interrotta immediatamente; il medico darà inizio a un trattamento appropriato.

Queste reazioni potrebbero essere particolarmente gravi in caso di pregressa ostruzione delle vie respiratorie superiori correlata alla MPS I.

È possibile che le vengano somministrati altri farmaci come aiuto nella prevenzione di reazioni di tipo allergico come antistaminici, medicinali per ridurre la febbre (ad es paracetamolo) e/o corticosteroidi.

Il medico deciderà anche se può continuare a ricevere Aldurazyme.

Altri medicinali e Aldurazyme

Informi il medico se sta usando medicinali contenenti cloroquina o procaina, per via del possibile rischio di diminuzione dell'azione di Aldurazyme.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Non vi è sufficiente esperienza riguardo l'uso di Aldurazyme in donne in gravidanza. Aldurazyme non deve essere preso durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Non è noto se Aldurazyme venga secreto nel latte materno. Si raccomanda di interrompere l'allattamento durante il trattamento con Aldurazyme.

Non sono noti gli effetti di Aldurazyme sulla fertilità.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati studiati gli effetti sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

Aldurazyme contiene sodio

Questo medicinale contiene 30 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale a 1,5 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come prendere Aldurazyme

Istruzioni per l'uso, diluizione e somministrazione

Il concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima della somministrazione ed è formulato per l'uso endovenoso (vedere le informazioni per gli operatori sanitari).

La somministrazione di Aldurazyme va effettuata in idoneo ambiente clinico in cui siano immediatamente disponibili attrezzature per la rianimazione in caso di necessità di gestire un'emergenza medica.

Infusione domiciliare

Il medico potrebbe ritenere che Lei possa sottoporsi all'infusione domiciliare di Aldurazyme se è sicuro e conveniente farlo. Se manifesta un effetto collaterale durante un'infusione di Aldurazyme, il personale addetto all'infusione può interrompere l'infusione e iniziare un trattamento medico appropriato.

Dosaggio

Il dosaggio raccomandato di Aldurazyme è 100 U/kg di peso corporeo, somministrati una volta la settimana per infusione endovenosa. L'iniziale velocità di infusione di 2 U/kg/ora può essere aumentata gradualmente ogni quindici minuti, se tollerata, fino a un massimo di 43 U/kg/ora. Il volume totale dell'infusione deve essere somministrato in circa 3-4 ore.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Se perde un'infusione di Aldurazyme

Se ha saltato un'infusione di Aldurazyme, consulti il medico.

Se prende più Aldurazyme di quanto deve

Se la dose di Aldurazyme somministrata è troppo alta o l'infusione è troppo veloce, possono verificarsi reazioni avverse al farmaco. L'infusione eccessivamente rapida di Aldurazyme può causare nausea, dolore addominale, mal di testa, capogiri e difficoltà respiratorie (dispnea). In tali situazioni, l'infusione deve essere interrotta o la velocità di infusione rallentata immediatamente. Il medico deciderà se è necessario un ulteriore intervento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati si sono evidenziati principalmente durante la somministrazione del farmaco o poco dopo (reazioni associate all'infusione). Se si dovessero manifestare delle reazioni simili, deve **informare immediatamente il medico**. Il numero di reazioni indesiderate diminuiva procedendo con l'assunzione di Aldurazyme. La maggioranza delle reazioni indesiderate era di intensità da lieve a moderata. Tuttavia è stata osservata una reazione allergica sistemica (reazione anafilattica) in pazienti durante l'infusione di Aldurazyme o fino a 3 ore dopo la sua conclusione. Alcuni sintomi di questa reazione allergica grave erano potenzialmente letali e includevano respirazione difficoltosa estrema, gonfiore della gola, pressione arteriosa bassa e basso livello di ossigeno nel corpo. In un numero limitato di pazienti con precedente storia di grave compromissione delle vie aeree superiori e dei polmoni correlata alla MPS I si sono verificate reazioni gravi, tra cui broncospasmo, arresto respiratorio e gonfiore del viso. La frequenza di broncospasmo e arresto respiratorio non è nota, mentre le frequenze della reazione allergica grave (reazione anafilattica) e del gonfiore del viso sono considerate comuni, cioè possono colpire fino a 1 soggetto su 10.

I sintomi molto comuni (possono colpire più di 1 soggetto su 10) che non erano gravi, includono

- cefalea,
- nausea,
- dolore addominale,
- eruzione cutanea,
- malattie articolari,
- dolore alle articolazioni,
- dolore alla schiena,
- dolore a braccia e gambe,
- vampate, febbre,
- brividi,
- frequenza cardiaca aumentata,
- pressione arteriosa aumentata
- reazione in sede di infusione, come gonfiore, arrossamento, accumulo di liquidi, fastidio, eruzione cutanea pruriginosa, pallore, alterazione del colore della pelle o sensazione di calore

Altri effetti indesiderati includono i seguenti:

Comune (può colpire più di 1 soggetto su 10)

- aumento della temperatura corporea
- formicolio

- capogiro
- tosse
- difficoltà respiratoria
- vomito
- diarrea
- rapido gonfiore sottocutaneo in aree come il volto, la gola, le braccia e le gambe, che può essere pericoloso per la vita se il gonfiore della gola blocca le vie aeree
- orticaria
- prurito
- perdita dei capelli
- sudori freddi, sudorazione eccessiva
- dolore muscolare
- pallore
- mani o piedi freddi
- sensazione di calore, sensazione di freddo
- stanchezza
- malattia simile all'influenza
- dolore in sede di iniezione
- irrequietezza

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- rallentamento anomalo del battito cardiaco
- pressione del sangue aumentata o alta in modo anomalo
- gonfiore della laringe
- colorito bluastrò della pelle (dovuto a livelli più bassi di ossigeno nel sangue)
- respiro accelerato
- arrossamento della pelle
- fuoriuscita del farmaco nei tessuti circostanti in sede di iniezione, dove può provocare danno
- incapacità dei polmoni di funzionare correttamente (insufficienza respiratoria)
- gonfiore della gola
- rumori respiratori acuti
- ostruzione delle vie aeree che causa difficoltà respiratoria
- gonfiore delle labbra
- gonfiore della lingua
- gonfiore soprattutto delle caviglie e dei piedi a causa della ritenzione dei liquidi
- presenza di anticorpi farmaco-specifico, delle proteine del sangue prodotte in risposta al medicinale
- presenza di anticorpi che neutralizzano l'effetto del medicinale

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#)

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Aldurazyme

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcini sigillati:

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Aldurazyme

- Il principio attivo è laronidasi. Un mL di soluzione nel flaconcino contiene 100 U di laronidasi. Ogni flaconcino da 5 mL contiene 500 U di laronidasi.
- Gli eccipienti sono: sodio cloruro, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico eptaidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Aldurazyme e contenuto della confezione

Aldurazyme è fornito come concentrato per soluzione per infusione. È una soluzione da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro.

Confezioni: 1, 10 e 25 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi.

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea per i Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Ciascun flaconcino di Aldurazyme è destinato ad una singola somministrazione. Il concentrato per soluzione per infusione va diluito con soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %), avvalendosi di una tecnica asettica. Si consiglia di somministrare ai pazienti la soluzione diluita di Aldurazyme con l'ausilio di un set per infusione provvisto di filtro in linea da 0,2 µm.

Dal punto di vista della sicurezza microbiologica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se esso non viene usato immediatamente, la conservazione della soluzione diluita (da infondere) non deve superare 24 ore a 2 °C – 8 °C, sempre che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Aldurazyme non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali all'interno della stessa infusione.

Preparazione dell'infusione di Aldurazyme (utilizzare una tecnica asettica)

- Determinare il numero di flaconcini da diluire, sulla base del peso del singolo paziente. Togliere i necessari flaconcini dal frigorifero circa 20 minuti prima, per portarli a temperatura ambiente (sotto 30 °C).
- Prima della diluizione, ispezionare visivamente ciascun flaconcino, per escludere che contenga materiale particellare o che presenti scolorimento. La soluzione, da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro, non deve contenere particelle visibili. Non utilizzare i flaconcini che presentano particelle o scolorimento.
- Determinare il volume totale dell'infusione sulla base del peso del singolo paziente, ossia 100 mL (se il peso del paziente è 20 kg o meno), oppure 250 mL (se il peso supera 20 kg) di soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %).
- Aspirare e scartare un volume di soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) dalla sacca per infusione, pari al volume totale di Aldurazyme che si desidera aggiungere.
- Aspirare il necessario volume dai flaconcini di Aldurazyme e combinare i volumi aspirati.
- Aggiungere i volumi combinati di Aldurazyme alla soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %).
- Miscelare piano la soluzione per infusione.
- Prima dell'uso, ispezionare visivamente la soluzione per escludere che presenti particelle. Utilizzare esclusivamente soluzioni limpide ed incolore, prive di particelle visibili.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.