

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aldurazyme 100 U/ml, concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contém 100 U (aproximadamente 0,58 mg) de laronidase.
Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 500 U de laronidase.

A unidade de atividade (U) é definida como a hidrólise de um micromole de substrato (4 MUI) por minuto.

A laronidase é uma forma recombinante da α -L-iduronidase humana produzida por tecnologia de ADN recombinante em cultura de células de mamífero do ovário de hamster chinês.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 1,29 mmol de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.
Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Aldurazyme é indicado na terapêutica enzimática de substituição de longa duração em doentes com um diagnóstico confirmado de Mucopolissacaridose I (MPS I; deficiência de α -L-iduronidase) para tratar as manifestações não neurológicas da doença (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Aldurazyme deve ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com MPS I ou com outras doenças metabólicas hereditárias. A administração de Aldurazyme deve ser efetuada num enquadramento clínico apropriado, no qual esteja rapidamente disponível equipamento de reanimação para tratamento de emergências médicas.

Posologia

O regime posológico recomendado de Aldurazyme é de 100 U/kg de peso corporal, administradas uma vez por semana.

População pediátrica

Não são necessários quaisquer ajustes de dose para a população pediátrica

População idosa

A segurança e a eficácia de Aldurazyme em doentes com mais de 65 anos não foram estabelecidas, não se podendo recomendar um regime posológico nestes doentes.

Insuficiência renal e hepática

A segurança e a eficácia de Aldurazyme em doentes com insuficiência renal e hepática não foram avaliadas, não se podendo recomendar um regime posológico nestes doentes.

Modo de administração

Aldurazyme deve ser administrado por perfusão intravenosa.

O ritmo da perfusão inicial de 2 U/kg/h pode ser aumentado, gradualmente, de quinze em quinze minutos, se tolerado, até um máximo de 43 U/kg/h. O volume total da administração deve ser perfundido em, aproximadamente, 3-4 horas. Para informações sobre a pré-medicação ver secção 4.4.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Perfusão no domicílio

A perfusão de Aldurazyme no domicílio pode ser considerada para doentes que estejam a tolerar bem as suas perfusões e que não tenham antecedentes de reações associadas à perfusão (RAPs) moderadas ou graves durante alguns meses. A decisão de um doente passar para a perfusão domiciliária deve ser tomada após avaliação e mediante recomendação do médico assistente.

A infraestrutura, os recursos e os procedimentos de perfusão no domicílio, incluindo a formação, têm de ser estabelecidos e estar disponíveis para o profissional de saúde. A perfusão no domicílio deve ser supervisionada por um profissional de saúde que deve estar sempre disponível durante a perfusão no domicílio e durante um período de tempo específico após a perfusão. O médico e/ou enfermeiro responsável pelo tratamento devem fornecer informações adequadas ao doente e/ou ao cuidador, antes do início da perfusão no domicílio.

A dose e a velocidade de perfusão devem manter-se constantes durante a perfusão no domicílio, e não devem ser alteradas sem a supervisão de um profissional de saúde.

Se o doente apresentar reações adversas durante a perfusão no domicílio, o processo de perfusão deve ser imediatamente interrompido, e deve ser iniciado um tratamento médico adequado (ver secção 4.4). As perfusões subsequentes podem ter de ocorrer num hospital ou num local adequado de cuidados ambulatoriais, até que não se verifique qualquer reação adversa.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade grave (por exemplo, reação anafilática) à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver as secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia)

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, em doentes tratados com Aldurazyme (ver secção 4.8). Algumas destas reações colocaram a vida em risco e incluíram insuficiência/dificuldade respiratória, estridor, doença respiratória obstrutiva, hipoxia, hipotensão, bradicardia e urticária.

Quando Aldurazyme é administrado, devem estar prontamente disponíveis medidas de apoio médico adequadas, incluindo equipamento de reanimação cardiopulmonar.

Se ocorrer anafilaxia ou outras reações de hipersensibilidade graves, a perfusão de Aldurazyme deve ser descontinuada imediatamente. Deve ter-se precaução se a epinefrina estiver a ser considerada para utilização em doentes com MPS I, devido ao aumento da prevalência de doença arterial coronária nestes doentes. Em doentes com hipersensibilidade grave, pode ser considerado o procedimento de dessensibilização ao Aldurazyme. Se for tomada a decisão de voltar a administrar o medicamento, deve ter-se extremo cuidado, com as medidas de reanimação adequadas disponíveis.

Se ocorrerem reações de hipersensibilidade ligeiras ou moderadas, a taxa de perfusão pode ser diminuída ou temporariamente interrompida.

Quando um doente tolera a perfusão, a dose pode ser aumentada para atingir a dose aprovada.

Reações associadas à perfusão (RAPs)

As RAPs, definidas como qualquer reação adversa relacionada que ocorre durante a perfusão intravenosa ou até ao fim do dia da perfusão, foram notificadas em doentes tratados com Aldurazyme (ver secção 4.8).

Os doentes com uma doença subjacente aguda no momento da perfusão de Aldurazyme aparentam estar em maior risco de RAPs. Deve ser dada especial atenção ao estado clínico do doente antes da administração de Aldurazyme.

No caso de administração inicial de Aldurazyme ou de administração repetida após interrupção do tratamento, recomenda-se que seja administrado aos doentes medicação pré-tratamento (anti-histamínicos e/ou antipiréticos) aproximadamente 60 minutos antes do início da perfusão, para minimizar a potencial ocorrência de RAPs. Se estiver clinicamente indicado, deve considerar-se a administração de medicação pré-tratamento nas perfusões subsequentes de Aldurazyme. Como existe pouca experiência no recomeço do tratamento após uma interrupção prolongada, deve ter-se precaução devido ao aumento teórico do risco de reação de hipersensibilidade após a interrupção do tratamento.

Foram notificadas RAPs graves em doentes com comprometimento anterior grave subjacente das vias aéreas e, portanto, estes doentes em particular deverão continuar a ser monitorizados regularmente podendo apenas a perfusão de Aldurazyme ser efetuada num enquadramento clínico específico onde exista rapidamente disponível equipamento de reanimação para tratar as emergências médicas.

No caso de uma única reação grave associada à perfusão, a perfusão deve ser interrompida até à resolução dos sintomas e deve considerar-se o tratamento sintomático (por exemplo, com anti-histamínicos e antipiréticos/anti-inflamatórios). Devem ser considerados os benefícios e o risco da administração repetida de Aldurazyme após RAPs graves. A perfusão pode ser reiniciada com uma redução da taxa de perfusão para metade a um quarto da taxa de perfusão no qual ocorreu a reação. No caso de uma reação associada à perfusão moderada recorrente ou de provocação repetida após uma única reação grave associada à perfusão, deve considerar-se o pré-tratamento (anti-histamínicos e antipiréticos/anti-inflamatórios e/ou corticosteroides) e uma redução da taxa de perfusão para metade a um quarto da taxa de perfusão no qual ocorreu a reação.

No caso de uma RAP ligeira ou moderada, deve considerar-se o tratamento sintomático (por exemplo, com anti-histamínicos e antipiréticos/anti-inflamatórios) e/ou a redução da taxa de perfusão para metade da taxa de perfusão no qual ocorreu a reação.

Quando um doente tolera a perfusão, a dose pode ser aumentada para atingir a dose aprovada.

Imunogenicidade

Com base no ensaio clínico aleatorizado de fase 3, com dupla ocultação e controlado por placebo, espera-se que quase todos os doentes desenvolvam anticorpos IgG para a laronidase, principalmente no período de 3 meses após o início do tratamento.

Como com qualquer medicamento proteico intravenoso, são possíveis reações de hipersensibilidade graves de tipo alérgico.

As RAPs e reações de hipersensibilidade podem ocorrer independentemente do desenvolvimento de anticorpos antifármaco (AAFs).

Os doentes que desenvolveram anticorpos ou sintomas de reações associadas à perfusão devem ser tratados com precaução, quando se lhes é administrado Aldurazyme (ver secções 4.3 e 4.8).

Os doentes tratados com Aldurazyme devem ser monitorizados atentamente e devem ser notificados todos os casos de reações associadas à perfusão, reações retardadas e possíveis reações imunológicas. O estado dos anticorpos, incluindo IgG, IgE, anticorpos neutralizantes para atividade enzimática ou reabsorção enzimática, deve ser regularmente monitorizado e notificado.

Nos estudos clínicos, as RAPs foram geralmente controladas diminuindo a taxa de perfusão e tratando previamente o doente com anti-histamínicos e/ou antipiréticos (paracetamol ou ibuprofeno), permitindo deste modo que o doente continuasse o tratamento.

Excipientes

Este medicamento contém 30 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto e é administrado numa solução intravenosa de cloreto de sódio a 0,9% (ver secção 6.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Com base no seu metabolismo, a laronidase é um candidato improvável a interações mediadas pelo citocromo P450.

Aldurazyme não deve ser administrado simultaneamente com cloroquina ou procaína, devido a um risco potencial de interferência com a captação intracelular de laronidase.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Aldurazyme em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Portanto, Aldurazyme não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

É possível que a laronidase seja excretada no leite. Como não existem dados em recém-nascidos expostos à laronidase através do leite materno, recomenda-se parar o aleitamento durante o tratamento com Aldurazyme.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre o efeito da laronidase na fertilidade. Os dados pré-clínicos não revelaram qualquer informação adversa significativa (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos ensaios clínicos, a maioria dos acontecimentos adversos relacionados com o medicamento foram classificados como sendo reações associadas à perfusão (RAPs); estas reações ocorreram em 53% dos doentes no estudo de Fase 3 (tratados por um período de até 4 anos) e em 35% dos doentes no estudo realizado em idades abaixo dos 5 anos (até 1 ano de tratamento). Algumas RAPs foram graves. Ao longo do tempo, o número de reações deste tipo diminuiu. As reações adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentes foram: cefaleia, náuseas, dores abdominais, erupções cutâneas, artralgia, lombalgia, dor nas extremidades, rubor, pirexia, reações no local de perfusão, aumento da pressão arterial, redução da saturação em oxigénio, taquicardia e calafrios. A experiência de reações associadas à perfusão, após a introdução no mercado, revelou notificações de cianose, hipoxia, taquipneia, pirexia, vômitos, calafrios e eritema, em que algumas destas reações foram graves.

Lista tabelada de reações adversas

As RAMs ao Aldurazyme, notificadas durante o estudo de Fase 3 e no respetivo prolongamento, num total de 45 doentes com idade igual ou superior a 5 anos e tratados durante um período até 4 anos, estão indicadas na tabela seguinte, utilizando as seguintes categorias de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Devido à reduzida população de doentes, uma reação adversa medicamentosa notificada num único doente é classificada como frequente.

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário		Reação anafilática	Hipersensibilidade
Perturbações do foro psiquiátrico		Agitação	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Parestesia, tonturas	
Cardiopatias		Taquicardia	Bradicardia
Vasculopatias	Rubor	Hipotensão, palidez, extremidades frias	Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dificuldades respiratórias, dispneia, tosse	Cianose, hipoxia, taquipneia, broncospasmo, paragem respiratória, edema da laringe, insuficiência respiratória, inchaço da farínge, estridor, doença respiratória obstrutiva
Doenças gastrointestinais	Náuseas, dores abdominais	Vômitos, diarreia	Inchaço labial, inchaço da língua
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupções cutâneas	Angioedema, edema facial, urticária, prurido, suores frios, alopecia, hiperidrose	Eritema, edema facial

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artropatia, artralgia, lombalgia, dor nas extremidades	Dor musculoesquelética	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, reação no local de perfusão*	Calafrios, sensação de calor, sensação de frio, fadiga, sintomatologia semelhante a gripe, dor no local de injeção	Extravasão, edema periférico
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da temperatura corporal, diminuição da saturação de oxigénio	Anticorpo antifármaco específico, anticorpos neutralizantes, pressão arterial aumentada

* Durante os ensaios clínicos e experiência pós-comercialização, as reações no local da perfusão/injeção incluíram nomeadamente: inchaço, eritema, edema, mal-estar, urticária, palidez, mácula e sensação de calor.

Apenas um doente com compromisso anterior das vias aéreas, desenvolveu uma reação grave três horas depois do início da perfusão (na semana 62 do tratamento) que consistiu em urticária e obstrução das vias aéreas e que exigiu traqueostomia. Este paciente apresentou resultados positivos para IgE. Adicionalmente, alguns doentes com uma história anterior de comprometimento grave pulmonar e das vias aéreas superiores decorrente da MPS I, apresentaram reações graves incluindo broncospasmo, paragem respiratória e edema facial (ver secção 4.4).

População pediátrica

Durante um estudo de Fase 2, com um total de 20 doentes com idade inferior a 5 anos principalmente do fenotipo grave e tratados durante um período até 12 meses, foram notificadas as reações adversas medicamentosas (RAMs) a Aldurazyme que são apresentadas na tabela abaixo. As RAMs foram de gravidade ligeira a moderada.

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Termo preferido MedDRA	Frequência
Cardiopatias	taquicardia	Muito frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	pirexia	Muito frequentes
	calafrios	Muito frequentes
Exames complementares de diagnóstico	aumento da pressão arterial	Muito frequentes
	diminuição da saturação de oxigénio	Muito frequentes

Num estudo de fase 4, 33 doentes com MPS I foram submetidos a 1 de 4 regimes posológicos: 100 U/kg IV todas as semanas (dose recomendada), 200 U/kg IV todas as semanas, 200 U/kg IV de 2 em 2 semanas ou 300 U/kg IV de 2 em 2 semanas. No grupo da dose recomendada verificou-se o menor número de doentes com reações adversas e reações associadas à perfusão. O tipo das reações associadas à perfusão foi semelhante ao observado nos outros ensaios clínicos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Imunogenicidade

Quase todos os doentes desenvolveram anticorpos IgG anti-laronidase. Ocorreu seroconversão na maioria dos doentes, num prazo de 3 meses após o início do tratamento. No entanto, a seroconversão em doentes com menos de 5 anos de idade e com o fenótipo mais grave ocorreu principalmente no prazo de 1 mês (26 dias, em média, em comparação com 45 dias para doentes de idade igual ou superior a 5 anos). No final do estudo de fase 3 (ou na altura da saída precoce do estudo), 13/45 doentes não apresentavam anticorpos detetáveis através da análise de radioimunoprecipitação (RIP), incluindo 3 doentes que nunca fizeram a seroconversão. Os doentes com ausência de anticorpos

ou níveis baixos apresentaram uma redução robusta no nível de GAG urinários, enquanto nos doentes com títulos elevados de anticorpos se verificou uma redução variável de GAG urinários. Além disso, também foram observadas concentrações de ADA mais elevadas em doentes com doença grave no Registo MPS I. Os doentes com concentrações de ADA persistentemente elevadas tenderam a ter redução nos GAG urinários.

Nos estudos de Fase 2 e Fase 3, foram realizadas análises em 60 doentes para deteção de efeitos neutralizantes in vitro. Quatro doentes (três no estudo de Fase 3 e um no estudo de Fase 2) apresentaram um nível entre marginal e baixo na inibição in vitro da atividade enzimática da laronidase, o que aparentemente não teve impacto sobre a eficácia clínica e/ou a redução de GAG urinários.

Em doentes com declínio clínico, deve ser considerada a avaliação de GAGs na urina, ADA e anticorpos neutralizantes.

A presença de anticorpos não foi consistentemente relacionada com a incidência de reações associadas à perfusão, ainda que o desencadeamento de RAPs tenha coincidido tipicamente com a formação de anticorpos IgG. Ensaio clínico e estudos observacionais mostram que apenas um pequeno número de doentes testou positivo para anticorpos IgE. O desenvolvimento de anticorpos IgE pode estar associado a reações de hipersensibilidade ou anafiláticas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

A administração inadequada de laronidase (sobredosagem e/ou taxa de perfusão superior à recomendada) pode estar associada a reações adversas ao fármaco. Uma administração excessivamente rápida de laronidase pode resultar em náuseas, dor abdominal, cefaleia, tonturas e dispneia.

Nestas situações, e de acordo com o estado clínico do doente, deve-se interromper a perfusão ou desacelerar a taxa de perfusão imediatamente. Se for clinicamente apropriado, podem ser indicadas outras intervenções.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Enzimas
Código ATC: A16AB05.

MPS I

As tesaurismoses de mucopolissacáridos são causadas pela deficiência de enzimas lisossómicos específicos, necessários para o catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAGs). A MPS I é uma doença heterogénea e multissistémica caracterizada pela deficiência da α -L-iduronidase, uma hidrolase lisossómica que catalisa a hidrólise dos resíduos α -L-idurónicos terminais do sulfato de dermatano e do sulfato do heparano. A redução ou ausência da atividade da α -L-iduronidase resulta na acumulação dos GAGs, sulfato de dermatano e sulfato do heparano em vários tipos de células e tecidos.

Mecanismo de ação

A justificação racional para a terapêutica enzimática de substituição é a de restabelecer um nível de atividade enzimática suficiente para hidrolisar o substrato acumulado e prevenir acumulação ulterior. Após perfusão intravenosa, a laronidase é rapidamente removida da circulação e captada pelas células para o interior dos lisossomas, mais provavelmente através dos recetores da manose-6-fosfato.

A laronidase purificada é uma glicoproteína com um peso molecular de aproximadamente 83 kD. A laronidase é composta por 628 aminoácidos após clivagem da extremidade N-terminal. A molécula contém 6 locais de modificação dos oligossacarídeos ligados ao Azoto.

Eficácia clínica e segurança

Realizaram-se três ensaios clínicos com Aldurazyme para confirmar a sua eficácia e segurança. Um estudo clínico centrou-se principalmente na avaliação dos efeitos do Aldurazyme nas manifestações sistémicas da MPS I, tais como baixa resistência, doença pulmonar restritiva, obstrução das vias aéreas superiores, amplitude reduzida de movimentos articulares, hepatomegália e diminuição da acuidade visual. Um estudo incidiu particularmente sobre a segurança e farmacocinética do Aldurazyme em doentes com idade inferior a 5 anos, embora também tenham sido incluídas algumas avaliações de eficácia. O terceiro estudo foi realizado para avaliar a farmacodinâmica e a segurança de diferentes regimes posológicos de Aldurazyme. Até à data, não existem dados clínicos que demonstrem qualquer benefício sobre as manifestações neurológicas da doença.

A segurança e a eficácia de Aldurazyme foram avaliadas num estudo de Fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, envolvendo 45 doentes com idades entre os 6 e os 43 anos. Embora tivessem sido recrutados doentes que representavam a gama completa do espectro da doença, a maioria dos doentes tinha um fenotipo intermédio, apenas um doente apresentava um fenotipo grave. Os doentes foram recrutados com uma Capacidade Vital Forçada (CVF) inferior a 80% do valor previsto para a sua estatura e tinham de ser capazes de estar de pé durante 6 minutos e de percorrer uma distância de 5 metros. Os doentes foram tratados semanalmente com 100 U/kg de Aldurazyme ou com placebo, durante um total de 26 semanas. Os parâmetros primários de avaliação de eficácia foram as alterações percentuais da capacidade vital forçada normal (CVF) esperada e a distância absoluta percorrida na prova de marcha de seis minutos (TM 6 min). Todos os doentes que foram subsequentemente incluídos num prolongamento aberto do estudo foram todos medicados com 100 U/kg de Aldurazyme uma vez por semana por um período adicional de 3 anos e meio (182 semanas).

Após 26 semanas de terapêutica, os doentes tratados com Aldurazyme apresentaram, em comparação com o placebo, uma melhoria da função respiratória e da capacidade de marcha, tal como indicado abaixo.

	Fase 3, após 26 semanas de tratamento comparação com o placebo			
			Valor de p	Intervalo de confiança (95%)
Percentagem prevista de CVF (pontos em percentagem)	média	5,6	-	
	mediana	3,0	0,009	0,9 – 8,6
TM 6 min (metros)	média	38,1	-	
	mediana	38,5	0,066	-2,0 – 79,0

O prolongamento aberto do estudo mostrou uma melhoria e/ou manutenção destes efeitos por um período até 208 semanas no grupo Aldurazyme/Aldurazyme e até 182 semanas no grupo Placebo/Aldurazyme, tal como indicado na tabela abaixo.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	Às 208 semanas	Às 182 semanas

Alteração média relativamente à situação basal pré-tratamento		
Percentagem prevista de CVF (%) ¹	- 1,2	- 3,3
TM 6 min (metros)	+ 39,2	+ 19,4
Índice de Apneia/Hipopneia (IAH)	- 4,0	- 4,8
Amplitude de movimentos de flexão do ombro (graus)	+ 13,1	+ 18,3
Índice de incapacidade CHAQ/HAQ ²	- 0,43	- 0,26

¹ A diminuição na percentagem prevista de CVF não é clinicamente significativa ao longo deste período e os volumes pulmonares absolutos continuaram a aumentar, em proporção com as alterações na estatura, nos doentes pediátricos em crescimento.

² Ambos os grupos excederam a diferença mínima com importância clínica (-0,24)

Dos 26 doentes com volumes hepáticos alterados na linha de base pré-tratamento, 22 (85%) conseguiram atingir um volume hepático normal no final do estudo. Houve uma redução rápida na excreção urinária de GAG ($\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina) nas primeiras 4 semanas, que se manteve durante o restante período do estudo. Os níveis de GAG urinários diminuíram em 77% e 66% nos grupos Placebo/Aldurazyme e Aldurazyme/Aldurazyme, respetivamente; no final do estudo, um terço dos doentes (15 em 45) tinha atingido níveis urinários normais de GAG.

Para dar resposta à heterogeneidade na manifestação da doença entre o grupo de doentes, utilizou-se como critério um conjunto de parâmetros de avaliação final que resumiu as alterações clinicamente significativas em cinco variáveis de eficácia (percentagem prevista de CVF normal, distância percorrida no TM 6 min, amplitude de movimentos de flexão do ombro, IAH e acuidade visual), a resposta global consistiu numa melhoria em 26 doentes (58%), ausência de alteração em 10 doentes (22%) e uma deterioração em 9 doentes (20%).

Foi realizado um estudo aberto de Fase 2 com a duração de um ano, que analisou principalmente a segurança e farmacocinética do Aldurazyme, em 20 doentes com idade inferior a 5 anos no momento da inclusão (16 doentes com o fenotipo grave e 4 com o intermédio). Os doentes tinham programadas perfusões semanais de Aldurazyme 100 U/kg no decurso de um total de 52 semanas. Quatro doentes foram submetidos a aumentos de dose para 200 U/kg durante as últimas 26 semanas, devido aos níveis elevados de GAG urinários à Semana 22.

Dezoito doentes completaram o estudo. Aldurazyme foi bem tolerado em ambas as doses. O nível médio de GAG urinários diminuiu em 50% à Semana 13 e foi reduzido em 61% no final do estudo. Ao concluir o estudo, todos os doentes apresentavam reduções do volume hepático e 50% (9/18) apresentavam volume hepático normal. A proporção de doentes com hipertrofia ventricular esquerda ligeira diminuiu de 53% (10/19) para 17% (3/18) e a massa ventricular esquerda, ajustada para a área de superfície corporal, diminuiu em 0,9 no Z-Score ($n = 17$). Diversos doentes apresentaram um crescimento na estatura ($n = 7$) e no peso ($n = 3$) para Z-Score de idade. Os doentes mais novos com o fenotipo grave ($<2,5$ anos) e os 4 doentes com fenotipo intermédio apresentaram uma taxa normal de desenvolvimento mental, enquanto nos doentes mais velhos com um fenotipo grave se verificaram ganhos limitados ou ausentes na capacidade cognitiva.

Foi realizado um estudo de fase 4 para avaliar os efeitos farmacodinâmicos de diferentes regimes posológicos de Aldurazyme nos GAG urinários, no volume do fígado e na prova dos 6 minutos de marcha (6MWT). Neste estudo aberto com duração de 26 semanas, 31 doentes com MPS I foram submetidos a 1 de 4 regimes posológicos de Aldurazyme: 100 U/kg IV todas as semanas (dose recomendada), 200 U/kg IV todas as semanas, 200 U/kg IV de 2 em 2 semanas ou 300 U/kg IV de 2 em 2 semanas. Não foi verificada nenhuma vantagem clara das doses mais elevadas relativamente à dose recomendada. O regime de 200 U/kg IV de 2 em 2 semanas poderá ser uma alternativa aceitável para doentes com dificuldades em receber perfusões semanais; no entanto, não há evidência de que a eficácia clínica a longo prazo destes dois regimes posológicos seja equivalente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração intravenosa de laronidase num tempo de perfusão de 240 minutos e numa dose de 100 U/kg de peso corporal, determinaram-se as propriedades farmacocinéticas nas Semanas 1, 12 e 26.

Parâmetro	Perfusão 1 Média ± DP	Perfusão 12 Média ± DP	Perfusão 26 Média ± DP
C_{max} (U/ml)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
AUC_t (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

A C_{max} aumentou ao longo do tempo. O volume de distribuição diminuiu com a continuação do tratamento, o que está possivelmente relacionado com a formação de anticorpos e/ou a diminuição do volume hepático. O perfil farmacocinético nos doentes de idade inferior a 5 anos foi similar ao verificado nos doentes mais velhos e menos gravemente afetados.

Sendo uma proteína, espera-se que a laronidase seja metabolicamente degradada através de hidrólise peptídica. Em consequência, não é de prever que uma função hepática comprometida afete a farmacocinética da laronidase de modo clinicamente significativo. Considera-se que a eliminação renal da laronidase constitui uma via de depuração de menor importância (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva. Não é de esperar qualquer potencial genotóxico ou carcinogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Fosfato monobásico de sódio, mono-hidratado
Fosfato dibásico de sódio, hepta-hidratado
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos:
3 anos

Soluções diluídas:
Sob o ponto de vista de segurança microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente. No caso de não ser utilizado imediatamente, o período de conservação não deve ultrapassar as 24 horas a 2°C - 8°C, pressupondo que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

5 ml de concentrado para solução num frasco para injetáveis (vidro de tipo I) com uma tampa (borracha de clorobutilo siliconizada) e um selo (alumínio) com uma cápsula destacável (polipropileno).

Tamanho das embalagens: 1, 10 e 25 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada frasco para injetáveis de Aldurazyme destina-se apenas a utilização única. O concentrado para solução para perfusão tem de ser diluído com solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusão utilizando uma técnica asséptica. Recomenda-se que a solução diluída de Aldurazyme seja administrada aos doentes utilizando um conjunto de perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm.

Aldurazyme 100 U/ml concentrado para solução para perfusão, reconstituído em cloreto de sódio 0,9%, tem uma osmolalidade de 415 - 505 mOsm/kg e um pH de 5,2 - 5,9.

Preparação da perfusão de Aldurazyme (utilização de uma técnica asséptica)

- Determine o número de frascos para injetáveis que tem de ser diluído com base no peso individual de cada doente. Retire os frascos para injetáveis necessários do frigorífico aproximadamente 20 minutos antes, a fim de permitir que atinjam a temperatura ambiente (inferior a 30°C).
- Antes da diluição, inspecione visualmente cada frasco para injetáveis quanto à presença de partículas e alteração da cor. A solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo pálido deve estar isenta de partículas visíveis. Não utilize frascos para injetáveis que apresentem partículas estranhas ou alteração da cor.
- Determine o volume total da perfusão com base no peso individual de cada doente, 100 ml (se o peso corporal for inferior ou igual a 20 kg) ou 250 ml (se o peso corporal for superior a 20 kg) de solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusão.
- Extraia e elimine, um volume da solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusão do saco de perfusão igual ao volume total de Aldurazyme a ser adicionado.
- Extraia o volume necessário dos frascos para injetáveis de Aldurazyme e junte os volumes extraídos.
- Adicione os volumes combinados de Aldurazyme à solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusão.
- Misture cuidadosamente a solução para perfusão.
- Antes de utilizar, inspecione visualmente a solução quanto à presença de partículas. Devem utilizar-se apenas soluções límpidas e incolores sem partículas visíveis.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/253/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 de junho de 2003

Data da última renovação: 10 de junho de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica.

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote.

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Mensagens-chave das medidas adicionais de minimização do risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde a laronidase é comercializada e/ou a perfusão no domicílio está autorizada, todos os Profissionais de Saúde que se espera que prescrevam, dispensem ou administrem a laronidase tenham acesso ao seguinte guia educativo, que será divulgado de acordo com os requisitos locais/sistema nacional de saúde:

- Guia de perfusão no domicílio para Profissionais de Saúde

Além disso, o seguinte guia educativo será distribuído aos doentes/cuidadores pelo seu médico assistente/prescritor que tenha recebido o material proveniente do Titular da AIM:

- Guia de perfusão no domicílio para o doente/cuidador, incluindo diário de perfusão

Materiais educacionais para Profissionais de Saúde: guia de perfusão no domicílio para Profissionais de Saúde

O guia para os profissionais de saúde contém as seguintes informações de segurança essenciais para apoiar os profissionais de saúde na gestão de doentes que recebem laronidase no domicílio.

Informações para os Profissionais de Saúde que prescrevem laronidase:

- Critérios para determinar a elegibilidade para perfusão no domicílio
- Requisitos e organização da perfusão no domicílio, incluindo equipamento, pré-tratamento e tratamentos de emergência.

Informações para os Profissionais de Saúde que administram laronidase:

- Avaliação médica do doente antes da administração da perfusão no domicílio
- Requisitos e organização da perfusão no domicílio, incluindo equipamento, pré-tratamento e tratamentos de emergência
- Detalhes acerca da preparação e administração da laronidase, incluindo todas as etapas de preparação, reconstituição, diluição e administração
- Informações sobre sinais e sintomas relacionados com reações associadas à perfusão e ações recomendadas para a gestão das reações adversas a medicamentos (RAM), quando ocorrem sintomas

Material educacional para o doente: Guia de perfusão no domicílio para o doente/cuidador, incluindo diário de perfusão

O guia do doente/cuidador contém as seguintes informações de segurança essenciais:

- Informação sobre o risco de reações de hipersensibilidade, incluindo os sinais e sintomas de hipersensibilidade e as ações recomendadas, quando ocorrem sintomas
- Um diário de perfusão que pode ser utilizado para registar as perfusões e documentar quaisquer Reações Associadas à Perfusão (RAPs) relacionadas com o medicamento, incluindo reações de hipersensibilidade do tipo alérgico antes, durante e após a perfusão.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALABEM EXTERIOR (1 FRASCO PARA INJETÁVEIS, 10 FRASCOS PARA INJETÁVEIS 25 FRASCOS PARA INJETÁVEIS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aldurazyme 100 U/ml, concentrado para solução para perfusão
Laronidase

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém 100 U de laronidase.
Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 500 U de laronidase.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
Cloreto de sódio,
Fosfato monobásico de sódio mono-hidratado,
Fosfato dibásico de sódio hepta-hidratado,
Polissorbato 80,
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis de concentrado para solução para perfusão.
10 frascos para injetáveis de concentrado para solução para perfusão.
25 frascos para injetáveis de concentrado para solução para perfusão.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização única.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Toda a solução não utilizada deve ser eliminada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/253/001 1 frasco para injetáveis
EU/1/03/253/002 10 frascos para injetáveis
EU/1/03/253/003 25 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Aldurazyme 100 U/ml, concentrado para solução para perfusão
Laronidase
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTRAS

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Sanofi B.V. - NL

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Aldurazyme 100 U/ml concentrado para solução para perfusão, Laronidase

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Aldurazyme e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Aldurazyme
3. Como é administrado Aldurazyme
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Aldurazyme
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Aldurazyme e para que é utilizado

Aldurazyme é utilizado para tratar doentes com a doença MPS I (Mucopolissacaridose I). É administrado para tratar as manifestações não neurológicas da doença.

As pessoas com MPS I apresentam um nível baixo ou ausente de um enzima chamado α -L-iduronidase, que degrada substâncias específicas (glicosaminoglicanos) no organismo. Em consequência, estas substâncias não são degradadas e processadas pelo organismo como deviam. Acumulam-se em muitos tecidos do organismo, o que provoca os sintomas de MPS I.

Aldurazyme é uma enzima artificial, chamada laronidase. Este enzima consegue substituir o enzima natural, que está ausente na doença MPS I.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Aldurazyme

Não lhe deve ser administrado Aldurazyme

Se tem alergia (hipersensibilidade) à laronidase ou a qualquer dos outros componentes deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Aldurazyme.

Contacte imediatamente o seu médico se o tratamento com Aldurazyme causar:

- Reações alérgicas, incluindo anafilaxia (uma reação alérgica grave) - ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”. Algumas destas reações podem colocar a vida em risco. Os sintomas podem incluir insuficiência/dificuldade respiratória (incapacidade dos pulmões para funcionar corretamente), estridor (som respiratório agudo) e outras perturbações devido à obstrução das vias aéreas, respiração rápida, contração excessiva dos músculos das vias aéreas que provoca dificuldade respiratória (broncoespasmo), falta de oxigénio nos tecidos do corpo (hipoxia), pressão arterial baixa, batimento cardíaco lento, ou erupção na pele com comichão (urticaria).

- Reações associadas à perfusão, isto é, qualquer efeito secundário que ocorra durante a perfusão ou até ao fim do dia da perfusão - ver secção 4 “Efeitos secundários possíveis” abaixo, para os sintomas.

Na eventualidade de ocorrência destas reações, a perfusão de Aldurazyme deve ser imediatamente interrompida e o seu médico irá iniciar um tratamento apropriado.

Estas reações poderão ser particularmente graves caso tenha uma obstrução pré-existente das vias aéreas, relacionada com a MPS I.

Poderá ser-lhe administrada medicação adicional para ajudar a prevenir reações do tipo alérgico, tais como anti-histamínicos, medicamentos para reduzir a febre (por exemplo, paracetamol) e/ou corticosteróides.

O seu médico também decidirá se pode continuar a receber Aldurazyme.

Outros medicamentos e Aldurazyme

Informe o seu médico se estiver a utilizar medicamentos que contêm cloroquina ou procaína, devido a um possível risco de redução da ação de Aldurazyme.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não há experiência suficiente com a utilização de Aldurazyme em mulheres grávidas. Aldurazyme não lhe deve ser administrado durante a gravidez, a menos que claramente indicado.

Não se sabe se o Aldurazyme é segregado no leite materno. É recomendado suspender o aleitamento durante o tratamento com Aldurazyme.

Não estão disponíveis informações sobre os efeitos do Aldurazyme na fertilidade.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram estudados os efeitos na capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

Aldurazyme contém sódio

Este medicamento contém 30 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 1,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como é administrado Aldurazyme

Instruções de utilização - diluição e administração

O concentrado para solução para perfusão tem de ser diluído antes da administração e é administrado por via intravenosa (ver a informação para os profissionais de cuidados de saúde).

A administração de Aldurazyme deve ser efetuada num enquadramento clínico apropriado no qual está rapidamente disponível equipamento de reanimação para tratar emergências médicas.

Perfusão no domicílio

O seu médico pode considerar a possibilidade de efetuar uma perfusão de Aldurazyme no domicílio, se for seguro e conveniente fazê-lo. Se tiver um efeito indesejável durante uma perfusão de Aldurazyme, o profissional de saúde que o auxilia pode interromper a perfusão e iniciar o tratamento médico adequado.

Posologia

O regime posológico recomendado de Aldurazyme é de 100 U/kg de peso corporal, administradas uma vez por semana, sob a forma de uma perfusão intravenosa. A taxa de perfusão inicial de 2 U/kg/h pode

ser aumentada gradualmente de quinze em quinze minutos, se tolerado, até um máximo de 43 U/kg/h. O volume total da administração deve ser dado em aproximadamente 3-4 horas.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Caso falte a uma perfusão de Aldurazyme

Contacte o seu médico se tiver faltado a uma perfusão de Aldurazyme.

Se lhe for administrado mais Aldurazyme do que é necessário

Se a dose administrada de Aldurazyme for demasiado elevada ou se a perfusão for demasiado rápida, podem ocorrer reações adversas ao fármaco. Receber uma perfusão excessivamente rápida de Aldurazyme pode causar náuseas, dor abdominal, dor de cabeça, tonturas e dificuldade em respirar (dispneia). Nestas situações, deve-se interromper a perfusão ou desacelerar a taxa de perfusão imediatamente. O seu médico decidirá se são necessárias mais intervenções.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários observaram-se sobretudo enquanto o medicamento estava a ser administrado ou pouco tempo depois (reações associadas à perfusão). Caso tenha alguma reação deste tipo, deve **contactar o seu médico imediatamente**. O número de reações deste tipo diminuiu com o aumento do tempo em que os doentes estiveram a receber Aldurazyme. A maioria destas reações foi de intensidade ligeira ou moderada. No entanto, foi observada reação alérgica sistémica (reação anafilática) em alguns doentes durante ou até 3 horas depois das perfusões com Aldurazyme. Alguns dos sintomas de uma tal reação alérgica tiveram risco de vida e incluíram dificuldade extrema em respirar, inchaço da garganta, tensão arterial baixa e níveis baixos de oxigénio no corpo. Alguns doentes com uma história anterior de comprometimento grave pulmonar e das vias aéreas superiores relacionado com a MPS I tiveram reações graves incluindo broncoespasmo, paragem respiratória e inchaço da face. A frequência do broncoespasmo e paragem respiratória é desconhecida. A frequência da reação alérgica sistémica (reação anafilática) e do inchaço da face é considerada comum e pode afetar até 1 em cada 10 pessoas.

Os sintomas muito comuns (que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) não graves incluem

- dor de cabeça,
- náuseas,
- dor abdominal,
- erupções,
- dor nas articulações,
- dor nas costas,
- dor nos braços ou pernas,
- afrontamentos,
- febre,
- calafrio,
- frequência cardíaca aumentada,
- pressão arterial elevada
- reação no local da perfusão, tal como inchaço, vermelhidão, acumulação de líquido, mal-estar, erupção na pele com comichão, cor pálida da pele, pele descolorida ou sensação de estar quente.

Outros efeitos secundários incluem os seguintes:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- aumento da temperatura corporal
- formigueliro
- tonturas
- tosse
- dificuldade em respirar
- vômitos
- diarreia
- inchaço rápido sob a pele em áreas como a face, garganta, braços e pernas, que podem ser fatais se o inchaço da garganta bloquear as vias respiratórias
- urticária
- comichão
- queda de cabelo
- suores frios, suores intensos
- dor muscular
- palidez
- mãos ou pés frios
- sensação de calor, sensação de frio
- fadiga
- doença semelhante a gripe
- dor no local de injeção
- agitação

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- batimento cardíaco anormalmente mais lento
- pressão arterial aumentada ou anormalmente alta
- inchaço das cordas vocais
- coloração azulada da pele (devido a níveis baixos de oxigênio no sangue)
- respiração rápida
- vermelhidão da pele
- extravasamento do medicamento nos tecidos circundantes ao local da injeção, onde pode provocar lesão.
- incapacidade dos pulmões para funcionar corretamente (insuficiência respiratória)
- inchaço da garganta
- som respiratório agudo
- obstrução das vias respiratórias que provoca dificuldade em respirar
- inchaço dos lábios
- inchaço da língua
- inchaço especialmente dos tornozelos e dos pés devido à retenção de líquidos
- anticorpo antifármaco específico, uma proteína do sangue produzida em resposta ao medicamento
- anticorpo que neutraliza o efeito do medicamento.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Aldurazyme

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não lhe deve ser administrado este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após as letras VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injetáveis não abertos:

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Aldurazyme

- A substância ativa é laronidase. Um ml da solução no frasco para injetáveis contém 100 U de laronidase. Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 500 U de laronidase.
- Os outros componentes são cloreto de sódio, fosfato monobásico de sódio mono-hidratado, fosfato dibásico de sódio hepta-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Aldurazyme e conteúdo da embalagem

Aldurazyme é um concentrado para solução para perfusão. É uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido.

Tamanho da embalagem: 1, 10, 25 frascos para injetáveis por embalagem. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Países Baixos

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Česká republika
Sanofi 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 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 (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da Internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Cada frasco para injetáveis de Aldurazyme destina-se apenas a utilização única. O concentrado para solução para perfusão tem de ser diluído com solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusão utilizando uma técnica asséptica. Recomenda-se que a solução diluída de Aldurazyme seja administrada aos doentes utilizando um conjunto de perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm.

Sob o ponto de vista de segurança microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente. No caso de não ser utilizado imediatamente, o período de conservação não deve ultrapassar as 24 horas a 2°C - 8°C, pressupondo que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

Aldurazyme não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma perfusão.

Preparação da perfusão de Aldurazyme (utilização de uma técnica asséptica)

- Determine o número de frascos para injetáveis que tem de ser diluído com base no peso individual de cada doente. Retire os frascos para injetáveis necessários do frigorífico aproximadamente 20 minutos antes, a fim de permitir que atinjam a temperatura ambiente (inferior a 30°C).
- Antes da diluição, inspecione visualmente cada frasco para injetáveis quanto à presença de partículas e alteração da cor. A solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo pálido deve estar isenta de partículas visíveis. Não utilize frascos para injetáveis que apresentem partículas estranhas ou alteração da cor.
- Determine o volume total da perfusão com base no peso individual de cada doente, 100 ml (se o peso corporal for inferior ou igual a 20 kg) ou 250 ml (se o peso corporal for superior a 20 kg) de solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusão.

- Extraia e elimine um volume da solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusão do saco de perfusão igual ao volume total de Aldurazyme a ser adicionado.
- Extraia o volume necessário dos frascos para injetáveis de Aldurazyme e junte os volumes extraídos.
- Adicione os volumes combinados de Aldurazyme à solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusão.
- Misture cuidadosamente a solução para perfusão.
- Antes de utilizar, inspecione visualmente a solução quanto à presença de partículas. Devem utilizar-se apenas soluções límpidas e incolores sem partículas visíveis.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.