

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

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

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

Cada vial de 5 ml contiene 500 U de laronidasa.

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

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

Excipiente(s) con efecto conocido:

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

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión.

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

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

#### Posología

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

#### *Población pediátrica*

No es necesario ajustar la dosis para la población pediátrica.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

### *Insuficiencia renal y hepática*

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

### Forma de administración

Aldurazyme se debe administrar mediante perfusión intravenosa.

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

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

## **4.3 Contraindicaciones**

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

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Reacciones asociadas a la perfusión

Los pacientes tratados con Aldurazyme pueden desarrollar reacciones asociadas con la perfusión (RAPs), definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que se produzca durante la perfusión o hasta el final del día de la perfusión (ver sección 4.8). Algunas de estas reacciones asociadas con la perfusión pueden ser graves (ver a continuación).

Los pacientes tratados con Aldurazyme deben monitorizarse cuidadosamente y deberán notificarse todos los casos de reacciones asociadas con la perfusión, de reacciones retardadas y de posibles reacciones inmunológicas. El nivel de anticuerpos deberá ser controlado y notificado regularmente.

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

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

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

Al administrar Aldurazyme, se deben tratar con precaución aquellos pacientes que hayan desarrollado anticuerpos o que presenten síntomas de RAPs (ver secciones 4.3 y 4.8). En los ensayos clínicos, las RAPs, por lo general, se pudieron manejar disminuyendo la velocidad de perfusión y administrando (previamente) antihistamínicos y/o antipiréticos (paracetamol o ibuprofeno), permitiendo así al paciente continuar el tratamiento.

Como hay poca experiencia en la reanudación del tratamiento tras una interrupción prolongada, es conveniente tener precaución debido a que el riesgo de reacción de hipersensibilidad tras la interrupción del tratamiento es, teóricamente superior.

Con la administración inicial de Aldurazyme o en caso de una readministración tras una interrupción del tratamiento, se recomienda administrar a los pacientes premedicación (antihistamínicos y/o antipiréticos) aproximadamente 60 minutos antes del inicio de la perfusión, para minimizar la posible aparición de RAPs. Si está clínicamente indicada, deberá considerarse la administración de premedicación con las infusiones de Aldurazyme siguientes.

Si se produce una RAP leve o moderada, deberá considerarse el tratamiento con antihistamínicos y paracetamol/ibuprofeno y/o una reducción de la velocidad de perfusión a la mitad de la velocidad de perfusión a la que tuvo lugar la reacción.

En el caso de que se produzca una única graveRAP, ésta deberá interrumpirse hasta que los síntomas se hayan resuelto y deberá considerarse el tratamiento con antihistamínicos y paracetamol/ibuprofeno. La perfusión puede reanudarse reduciendo la velocidad de perfusión a la 1/2 – 1/4 respecto a la velocidad a la que tuvo lugar la reacción.

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

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

Si se producen estas reacciones, se recomienda interrumpir inmediatamente el uso de Aldurazyme e iniciarse el tratamiento médico apropiado. Deberán respetarse las normas médicas actuales sobre los tratamientos de emergencia.

#### Excipientes

Este medicamento contiene sodio y, además se administra en una solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9% (ver sección 6.6). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta controlada en sodio.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

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

##### Lactancia

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

##### Fertilidad

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

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

### Tabla de reacciones adversas

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

<b>MedDRA Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilácticas	
Trastornos psiquiátricos		Inquietud	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, mareo	
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos vasculares	Rubefacción	Hipotensión, palidez, frialdad periférica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dificultad respiratoria, disnea, tos	Cianosis, hipoxia, taquipnea, broncoespasmo, parada respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal	Vómitos, diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Edema angioneurótico, hinchazón de la cara, urticaria, prurito, sudor frío, alopecia, hiperhidrosis	Eritema, edema facial, edema laríngeo, edema periférico
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artropatía, artralgia, dolor de espalda, dolor de las extremidades	Dolor musculoesquelético	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, reacción en el sitio de perfusión	Escalofríos, sensación de calor, sensación de frío, fatiga, síndrome pseudogripal	Extravasación
Exploraciones complementarias		Aumento de la temperatura corporal, disminución de la saturación de oxígeno	

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

Además, algunos pacientes con antecedentes previos de afectación pulmonar y afectación de las vías respiratorias altas asociados a MPS I grave, experimentaron reacciones adversas graves que incluyeron broncoespasmos, parada respiratoria y edema facial (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

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

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Término preferente según MedDRA	Frecuencia
Trastornos cardíacos	Taquicardia	muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	muy frecuentes
	Escalofríos	muy frecuentes
Exploraciones complementarias	aumento de la presión arterial	muy frecuentes
	disminución de la saturación de oxígeno	muy frecuentes

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Immunogenicidad*

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

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

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Enzimas.  
Código ATC: A16AB05.

## MPS I

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

### Mecanismo de acción

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

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

### Eficacia clínica y seguridad

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

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

Los pacientes recibieron 100 U/kg de Aldurazyme o placebo cada semana durante un total de 26 semanas. Las variables primarias de eficacia fueron los cambios en porcentaje de la CVF normal prevista y la distancia absoluta recorrida durante 6 minutos en la prueba de la marcha (6MWT). Todos los pacientes se reclutaron seguidamente en un estudio abierto en el que todos recibieron 100 U/kg de Aldurazyme cada semana durante un periodo adicional de 3,5 años (182 semanas).

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

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

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

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

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

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

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

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

Se realizó un ensayo abierto de fase 2, de 1 año de duración, que evaluó principalmente la seguridad y la farmacocinética de Aldurazyme en 20 pacientes menores de 5 años de edad en el momento del reclutamiento (16 pacientes con el fenotipo severo y 4 con el fenotipo intermedio). Se programó la administración a los pacientes de 100 U/kg de Aldurazyme cada semana durante un período total de 52 semanas. A cuatro pacientes se les aumentó la dosis a 200 U/kg durante las últimas 26 semanas debido a los niveles elevados de GAG en orina en la semana 22. Dieciocho pacientes completaron el ensayo. Aldurazyme era bien tolerado a ambas dosis. El nivel medio de GAG en orina disminuyó en un 50% en la semana 13 y se redujo en un 61% al final del ensayo. Al finalizar el ensayo, todos los pacientes mostraron reducciones en el tamaño hepático y el 50% (9/18) tenían tamaños hepáticos normales. La proporción de pacientes con hipertrofia leve del ventrículo izquierdo disminuyó del 53% (10/19) al 17% (3/18) y la masa media del ventrículo izquierdo normalizada para el área de superficie corporal disminuía en 0,9 en la puntuación Z (n=17). Varios pacientes mostraron un aumento de altura (n=7) y



peso (n=3) según la puntuación Z para la edad. Los pacientes más jóvenes con el fenotipo grave (< 2,5 años) y los 4 pacientes con el fenotipo intermedio, mostraron un índice normal de desarrollo mental, mientras que los pacientes mayores con un fenotipo grave no consiguieron ninguna ganancia cognitiva o ésta fue limitada.

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Parámetro	Perfusión 1 Media ± DT	Perfusión 12 Media ± DT	Perfusión 26 Media ± DT
<b>C<sub>máx</sub> (U/ml)</b>	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
<b>AUC<sub>∞</sub> (h•U/ml)</b>	0,930 ± 0,214	0,913 ± 0,445	1,191 ± 0,451
<b>CL (ml/min/kg)</b>	1,96 ± 0,495	2,31 ± 1,13	1,68 ± 0,763
<b>V<sub>z</sub> (l/kg)</b>	0,604 ± 0,172	0,307 ± 0,143	0,239 ± 0,128
<b>V<sub>ss</sub> (l/kg)</b>	0,440 ± 0,125	0,252 ± 0,079	0,217 ± 0,081
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	3,61 ± 0,894	2,02 ± 1,26	1,94 ± 1,09

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

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

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

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

## 6.2 Incompatibilidades

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

## 6.3 Periodo de validez

Viales cerrados:

3 años

Soluciones diluidas:

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

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)

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

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Tamaños de envases: 1, 10 y 25 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

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

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

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Países Bajos

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/253/001-003

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

Fecha de la primera autorización: 10 de junio de 2003

Fecha de la última renovación: 10 de junio de 2008

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

12/2015

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