

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aldurazyme 100 U/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml conține laronidază 100 unități (aproximativ 0,58 mg).

Fiecare flacon a 5 ml conține laronidază 500 unități.

Unitatea activă (U) este definită ca fiind cantitatea de enzimă necesară pentru hidroliza unui micromol de substrat (4-MUI) pe minut.

Laronidaza este o formă recombinată a  $\alpha$ -L-iduronidazei umane și este produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant, folosindu-se culturi de celule de mamifer provenite din ovare de hamster chinezesc (OHC).

Excipient(t)i cu efect cunoscut:

Fiecare flacon a 5 ml conține 1,29 mmol sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben pal

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Aldurazyme este indicat în terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de mucopolizaharidoză de tip I (MPZ I; deficit de  $\alpha$ -L-iduronidază) pentru tratamentul manifestărilor non-neurologice ale bolii (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Aldurazyme trebuie supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu MPZ I sau cu alte boli metabolice ereditare. Administrarea Aldurazyme trebuie efectuată într-o unitate clinică adecvată, unde este imediat disponibil echipament de resuscitare pentru gestionarea urgențelor medicale.

#### Doze

Schema de administrare recomandată pentru Aldurazyme este de 100 U/kg, administrate o dată pe săptămână.

#### *Copii și adolescenți*

Nu este necesară ajustarea dozelor la copii și adolescenți.

#### *Vârstnici*

Siguranța și eficacitatea Aldurazyme la pacienții cu vârsta peste 65 de ani nu au fost stabilite și pentru acești pacienți nu poate fi recomandată o schemă de administrare.

### *Insuficiență renală sau hepatică*

Siguranța și eficacitatea Aldurazyme la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost evaluate și pentru acești pacienți nu poate fi recomandată o schemă de administrare.

### Mod de administrare

Aldurazyme trebuie administrat în perfuzie intravenoasă.

Viteza de perfuzare inițială de 2 U/kg și oră poate fi crescută treptat la interval de 15 minute, dacă acest lucru este tolerat, până la maximum 43 U/kg și oră. Volumul total trebuie administrat în decurs de aproximativ 3-4 ore. Pentru informații privind premedicația, vezi pct. 4.4.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### Administrarea perfuziei la domiciliu

Administrarea perfuziei cu Aldurazyme la domiciliu poate fi luată în considerare pentru pacienții care tolerează bine perfuziile și nu au antecedente de RAP moderate sau severe timp de câteva luni. Decizia de a se permite administrarea perfuziei la domiciliu trebuie luată în urma unei evaluări și la recomandarea medicului curant.

Infrastructura, resursele și procedurile de administrare a perfuziei la domiciliu, inclusiv instruirea, trebuie să fie stabilite și disponibile profesionistului din domeniul sănătății. Perfuzia la domiciliu trebuie supravegheată de un profesionist din domeniul sănătății care trebuie să fie întotdeauna disponibil în timpul perfuziei la domiciliu și pentru o perioadă specificată după perfuzie. Medicul curant și/sau asistenta medicală trebuie să ofere pacientului și/sau îngrijitorului informații adecvate înainte de inițierea perfuziei la domiciliu.

Doza și viteza de perfuzare trebuie să rămână constante când sunteți acasă și nu trebuie modificate fără supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății.

Dacă pacientul manifestă reacții adverse în timpul administrării perfuziei la domiciliu, procesul de perfuzare trebuie oprit imediat și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat (vezi pct. 4.4). Este posibil să fie necesară efectuarea perfuziilor ulterioare într-un spital sau într-un cadru adecvat de îngrijire ambulatorie până când nu mai apare nicio astfel de reacție adversă.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate severă (de exemplu reacție anafilactică) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4 și 4.8).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

### Reacții de hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie)

La pacienții cărora li s-a administrat Aldurazyme s-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.8). Unele dintre aceste reacții au pus viața în pericol și au inclus insuficiență/detresă respiratorie, stridor, afectare obstructivă a căilor respiratorii, hipoxie, hipotensiune arterială, bradicardie și urticarie.

La administrarea Aldurazyme trebuie să fie disponibile imediat măsuri adecvate de susținere a funcțiilor vitale, inclusiv echipamente de resuscitare cardiopulmonară.

Dacă apar anafilaxie sau alte reacții de hipersensibilitate severă, perfuzia cu Aldurazyme trebuie întreruptă imediat. Dacă se ia în considerare utilizarea epinefrinei la pacienții cu MPZ I, trebuie să se procedeze cu atenție din cauza prevalenței crescute a bolii arteriale coronariene la acești pacienți. La pacienții cu hipersensibilitate severă, poate fi luată în considerare procedura de desensibilizare la

Aldurazyme. Dacă se ia decizia de a readministra medicamentul, trebuie procedat cu deosebită atenție, cu măsuri de resuscitare adecvate disponibile.

Dacă apar reacții de hipersensibilitate ușoare sau moderate, viteza de perfuzare poate fi încetinită sau oprită temporar.

Atunci când pacientul tolerează perfuzia, doza poate fi crescută pentru a ajunge la doza recomandată.

#### Reacții asociate perfuziei (RAP)

RAP, definite ca orice eveniment advers asociat, care apare în timpul perfuziei sau înainte de sfârșitul zilei în care s-a administrat perfuzia au fost raportate la pacienții tratați cu Aldurazyme (vezi pct. 4.8).

Este de așteptat ca pacienții cu o boală acută subiacentă la momentul perfuziei cu Aldurazyme să prezinte un risc mai mare de RAP. Trebuie acordată o atenție deosebită stării clinice a pacientului înainte de administrarea Aldurazyme.

La administrarea inițială de Aldurazyme sau la readministrare după întreruperea tratamentului, se recomandă ca pacienților să li se administreze premedicație (antihistaminice și/sau antipiretice) cu aproximativ 60 de minute înainte de începerea perfuziei, pentru a reduce la minimum posibila apariție a RAP. Dacă este indicat din punct de vedere clinic, trebuie luată în considerare administrarea premedicației, cu perfuzii ulterioare cu Aldurazyme. Deoarece există experiență limitată în reluarea tratamentului după întreruperea prelungită, se recomandă precauție din cauza riscului teoretic crescut de apariție a reacției de hipersensibilitate după întreruperea tratamentului.

La pacienții cu afectare severă, preexistentă, a căilor respiratorii superioare au fost raportate RAP severe și, prin urmare, la acești pacienți trebuie continuată, în mod special, monitorizarea atentă și trebuie să li se administreze perfuziile cu Aldurazyme numai într-o unitate clinică adecvată, unde este imediat disponibil echipament de resuscitare pentru gestionarea urgențelor medicale.

În cazul unei singure RAP severe, trebuie oprită perfuzia până la remiterea simptomelor și trebuie luat în considerare tratamentul simptomatic (de ex. cu antihistaminice și antipiretice/antiinflamatorii). Perfuzia poate fi reluată cu o viteză scăzută de perfuzare la  $1/2 - 1/4$  din viteza de perfuzare la care a apărut reacția.

În cazul unei RAP moderate recurente sau al reluării tratamentului după o singură RAP severă, trebuie luată în considerare administrarea premedicației (antihistaminice și antipiretice/antiinflamatorii și/sau corticosteroizi) și o scădere a vitezei de perfuzare la  $1/2 - 1/4$  din viteza de perfuzare la care a apărut reacția precedentă.

În cazul unei RAP ușoare sau moderate, tratamentul simptomatic (de ex. cu antihistaminice și antipiretice/antiinflamatorii) trebuie luat în considerare și/sau scăderea vitezei de perfuzare la jumătate din viteza de perfuzare la care a apărut reacția.

Atunci când pacientul tolerează perfuzia, doza poate fi crescută pentru a ajunge la doza recomandată.

#### Imunogenitatea

Pe baza unui studiu clinic de fază 3 randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, se preconizează că aproape toți pacienții vor dezvolta anticorpi IgG la laronidază, în principal în decurs de 3 luni de la inițierea tratamentului.

Similar oricărui medicament pe bază de proteine, administrat intravenos, sunt posibile reacții severe de hipersensibilitate de tip alergic.

RAP și reacțiile de hipersensibilitate pot apărea independent de dezvoltarea anticorpilor anti-medicament (AAM).

Pacienții care au dezvoltat anticorpi sau simptome de RAP trebuie tratați cu atenție atunci când li se administrează Aldurazyme (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Pacienții cărora li se administrează Aldurazyme trebuie monitorizați atent și trebuie raportate toate cazurile de reacții asociate perfuziei, reacții întârziate și posibile reacții imunologice. Profilul anticorpilor, inclusiv IgG, IgE, anticorpii de neutralizare pentru activitatea enzimatică sau recaptarea enzimatică, trebuie monitorizați și raportați periodic.

În studiile clinice, RAP au fost în general abordate terapeutic prin încetinirea vitezei de perfuzare și prin (pre-) tratarea pacientului cu antihistaminice și/sau antipiretice (paracetamol sau ibuprofen), permițând astfel pacientului să continue tratamentul.

#### Excipienți

Acest medicament conține 30 mg sodiu pe flacon, echivalent cu 1,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult, și se administrează în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% (vezi pct. 6.6).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Pe baza metabolismului său, este puțin probabil ca laronidaza să determine interacțiuni mediate de citocromul P450.

Aldurazyme nu trebuie administrat simultan cu clorochina sau procaina din cauza posibilului risc de interferență cu captarea intracelulară a laronidazei.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Există date inadecvate privind utilizarea de Aldurazyme la gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii și dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Prin urmare, Aldurazyme nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

#### Alăptarea

Laronidaza poate fi eliminată în lapte. Deoarece nu sunt disponibile date privind nou-născuții expuși la laronidază prin intermediul laptelui matern, se recomandă oprirea alăptării pe durata tratamentului cu Aldurazyme.

#### Fertilitatea

Nu există date clinice referitoare la efectele laronidazei asupra fertilității. Datele preclinice nu au evidențiat reacții adverse semnificative (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Majoritatea evenimentelor adverse asociate, din cadrul studiilor clinice, au fost clasificate ca reacții asociate perfuziei (RAP), manifestate de către 53% din pacienți în studiul de Fază 3 (tratați timp de până la 4 ani) și de 35% din pacienți în studiul efectuat la pacienții cu vârsta sub 5 ani (până la 1 an de tratament). Unele RAP au fost severe. În timp, numărul acestor reacții a scăzut. Cele mai frecvente reacții adverse la medicament (RA) au fost: cefalee, greață, durere abdominală, erupție cutanată tranzitorie, artralgie, dorsalgie, durere la nivelul extremităților, eritem facial tranzitor, febră, reacții la nivelul locului de perfuzie, creștere a tensiunii arteriale, scădere a saturației de oxigen, tahicardie și frisoane. Experiența după punerea pe piață cu privire la reacțiile asociate perfuziei a evidențiat raportări de cianoză, hipoxie, tahipnee, febră, vărsături, frisoane și eritem, dintre care unele reacții au fost severe.

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

RA la Aldurazyme semnalate în timpul studiului de Fază 3 și extensia acestuia, efectuate la un număr total de 45 de pacienți cu vârsta de 5 ani și peste, tratați timp de până la 4 ani, sunt enumerate mai jos utilizând următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Din cauza numărului mic de pacienți, o RA raportată la un singur pacient este clasificată ca fiind frecventă.

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacție anafilactică	Hipersensibilitate
Tulburări psihice		Neliniște	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Parestezie, amețeli	
Tulburări cardiace		Tahicardie	Bradicardie
Tulburări vasculare	Eritem facial tranzitor	Hipotensiune arterială, paloare, extremități reci	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Detresă respiratorie, dispnee, tuse	Cianoză, hipoxie, tahipnee, bronhospasm, stop respirator, edem laringian, insuficiență respiratorie, tumefiere faringiană, stridor, tulburare obstructivă a căilor respiratorii
Tulburări gastro-intestinale	Greață, durere abdominală	Vărsături, diaree	Tumefierea buzelor, tumefierea limbii
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Angioedem, umflare a feței, urticarie, prurit, transpirații reci, alopecie, hiperhidroză	Eritem, edem facial,
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artropatie, artralgie, dorsalgie, durere la nivelul extremităților	Dureri musculo-scheletice	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră, reacție la nivelul locului de administrare a perfuziei	Frisoane, senzație de cald, senzație de frig, fatigabilitate, afecțiune asemănătoare gripei, durere la nivelul locului de administrare	Extravazare, edem periferic
Investigații diagnostice		Temperatură corporală crescută, scădere a saturației de oxigen	Anticorpi specifici medicamentului, anticorpi de neutralizare, hipertensiune arterială

\* În timpul studiilor clinice și după punerea pe piață, reacțiile la locul perfuziei/injecției au inclus în special: tumefiere, eritem, edem, disconfort, urticarie, paloare, macule și căldură.

Un singur pacient cu afecțiuni preexistente ale căilor respiratorii a dezvoltat o reacție severă după trei ore de la inițierea perfuziei (în săptămâna 62 de tratament), constând în urticarie și obstrucția căilor respiratorii, care a necesitat traheostomie. Acest pacient a fost testat pozitiv pentru prezența IgE. În plus, câțiva pacienți care au avut în antecedente afectarea severă a căilor respiratorii superioare și a plămânilor, asociată MPZ I, au prezentat reacții severe, inclusiv bronchospasm, stop respirator și edem facial (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

RA la Aldurazyme raportate în timpul unui studiu de Fază 2, care a inclus un număr total de 20 de pacienți cu vârsta sub 5 ani și care prezentau, majoritatea, un fenotip sever, tratați timp de până la 12 luni, sunt enumerate mai jos. RA au fost toate de severitate ușoară până la moderată.

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Termen preferat MedDRA</b>	<b>Frecvență</b>
Tulburări cardiace	tahicardie	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră	Foarte frecvente
	frisoane	Foarte frecvente
Investigații diagnostice	creștere a tensiunii arteriale	Foarte frecvente
	scădere a saturației de oxigen	Foarte frecvente

În cadrul unui studiu de Fază 4, 33 de pacienți cu boala MPZ I au fost tratați cu 1 din 4 scheme de tratament: 100 U/kg i.v. în fiecare săptămână (doza recomandată), 200 U/kg i.v. în fiecare săptămână, 200 U/kg i.v. la intervale de 2 săptămâni sau 300 U/kg i.v. la intervale de 2 săptămâni. Grupul cu doza recomandată a avut cel mai mic număr de pacienți care au prezentat RA și RAP. Tipul RAP a fost asemănător celor observate în cadrul altor studii clinice.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Imunogenitate*

Aproape toți pacienții au dezvoltat anticorpi IgG la laronidază. La majoritatea pacienților, seroconversia s-a produs în decurs de 3 luni de la inițierea tratamentului; cu toate acestea, seroconversia la pacienții cu vârsta sub 5 ani cu un fenotip mai sever a apărut, în majoritatea cazurilor, în decurs de o lună (în medie la 26 zile față de 45 zile la pacienții cu vârsta de 5 ani și peste). La sfârșitul studiului de Fază 3 (sau la momentul retragerii premature din studiu), la 13 din 45 de pacienți nu s-au detectat anticorpi prin testul de radioimunoprecipitare (RIP), inclusiv 3 pacienți care nu au prezentat niciodată seroconversie. Pacienții fără anticorpi sau cu titru mic de anticorpi au prezentat o reducere marcată a concentrației glicozaminoglicanilor în urină, în timp ce pacienții cu titruri mari de anticorpi au prezentat reduceri variabile ale glicozaminoglicanilor din urină. În plus, s-au observat titruri AAM mai mari și la pacienții cu boală severă din Registrul MPZ I. Pacienții cu titruri AAM persistent crescute tind să prezinte o reducere mai mică a GAG urinar.

În studiile de Fază 2 și 3 au fost testați 60 de pacienți pentru efectele de neutralizare *in vitro*. Patru pacienți (trei în studiul de Fază 3 și unul în studiul de Fază 2) au prezentat un nivel la limită sau scăzut de inhibare *in vitro* a activității enzimatică a laronidazei, care nu a părut să influențeze eficacitatea clinică și/sau reducerea valorii glicozaminoglicanilor în urină.

La pacienții cu declin clinic, trebuie luate în considerare evaluarea GAG urinare, AAM și a anticorpilor de neutralizare.

Prezența anticorpilor nu a fost consecvent legată de incidența RAP, deși debutul RAP coincide, în mod obișnuit, cu formarea de anticorpi IgG. Studiile clinice și studiile observaționale arată că numai un număr mic de pacienți au avut rezultate pozitive la testul pentru anticorpii IgE. Dezvoltarea anticorpilor IgE poate fi asociată cu hipersensibilitate sau reacții anafilactice.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Administrarea necorespunzătoare a laronidazei (supradozaj și/sau viteza de perfuzare mai mare decât cea recomandată) poate fi asociată cu reacții adverse la medicament. Administrarea excesiv de rapidă a laronidazei poate duce la greață, dureri abdominale, cefalee, amețeală și dispnee.

În astfel de situații și în funcție de starea clinică a pacientului, perfuzia trebuie oprită sau viteza de perfuzare trebuie încetinită imediat. Dacă este adecvat din punct de vedere medical, poate fi indicată o intervenție suplimentară.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Enzime, codul ATC: A16AB05.

#### Afecțiunea MPZ I

Tulburările de depozitare a mucopolizaharidelor sunt cauzate de deficitul de enzime lizozomale specifice, necesare pentru catabolismul glicozaminoglicanilor (GAG). MPZ I este o tulburare heterogenă și multisistemică, care se caracterizează prin deficitul de  $\alpha$ -L-iduronidază, o hidrolază lizozomală care catalizează hidroliza reziduurilor terminale  $\alpha$ -L-iduronice ale dermatan sulfatului și heparan sulfatului. Activitatea redusă sau absența activității  $\alpha$ -L-iduronidazei duce la acumularea de GAG, dermatan sulfat și heparan sulfat în numeroase tipuri de celule și țesuturi.

#### Mecanism de acțiune

Rațiunea tratamentului de substituție enzimatică este de a reface activitatea enzimatică la un nivel suficient pentru hidroliza substratului acumulat și prevenirea acumulării ulterioare. După perfuzia intravenoasă, laronidaza este eliminată rapid din circulație și preluată de celule în lizozomi, cel mai probabil prin intermediul receptorilor de manoz-6-fosfat.

Laronidaza purificată este o glicoproteină cu greutatea moleculară de aproximativ 83 kDa. Laronidaza este alcătuită din 628 aminoacizi după clivajul N-terminal. Molecula conține 6 locuri de modificare a oligozaharidelor legate de N.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Au fost efectuate trei studii clinice cu Aldurazyme, în scopul evaluării eficacității și siguranței acestuia. Un studiu clinic s-a axat în principal pe evaluarea efectului Aldurazyme asupra manifestărilor sistemice ale MPZ I, precum rezistența slabă, boala pulmonară restrictivă, obstrucția căilor respiratorii superioare, limitarea mișcărilor articulare, hepatomegalia și afectarea vederii. Un studiu a evaluat în principal siguranța și parametri de farmacocinetică ai Aldurazyme la pacienții cu vârsta sub 5 ani, dar acesta a inclus și unele determinări ale eficacității. Al treilea studiu a fost efectuat pentru a evalua farmacodinamia și siguranța diferitelor scheme de tratament ale Aldurazyme.

Până în prezent nu există date clinice care să demonstreze vreun beneficiu asupra manifestărilor neurologice ale bolii.

Siguranța și eficacitatea Aldurazyme a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu orb, placebo controlat, de Fază 3, efectuat la 45 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 43 de ani. Deși au fost înrolați pacienți care prezentau toate formele de boală, majoritatea acestora aveau fenotip intermediar, un singur pacient prezentând fenotipul sever. La înrolarea în studiu, pacienții aveau o Capacitate Vitală Forțată (CVF) sub 80% din valoarea anticipată și trebuia să fie capabili să stea în picioare timp de 6 minute și să meargă pe o distanță de 5 metri. Pacienților li s-au administrat 100 U/kg Aldurazyme sau placebo, în fiecare săptămână, pe o perioadă totală de 26 de săptămâni. Criteriile principale finale de evaluare a eficacității au fost modificările procentuale ale CVF normală



anticipată și distanța absolută parcursă în cadrul testului de șase minute de mers (*six-minute walk test* - 6MWT). Ulterior, toți pacienții au fost înrolați într-un studiu deschis de extensie în cadrul căruia toți au fost tratați cu 100 U/kg Aldurazyme săptămânal, pentru o perioadă suplimentară de 3,5 ani (182 de săptămâni).

După 26 de săptămâni de tratament, pacienții tratați cu Aldurazyme prezentau o funcție respiratorie și o capacitate de deplasare îmbunătățite în comparație cu grupul placebo, după cum se indică mai jos.

	<b>Faza 3, 26 săptămâni de tratament comparativ cu placebo</b>			
			Valoarea p	Interval de încredere (95%)
<b>Procent anticipat CVF (puncte procentuale)</b>	Medie	5,6	-	
	mediană	3,0	0,009	0,9-8,6
<b>6MWT (metri)</b>	Medie	38,1	-	
	mediană	38,5	0,066	-2,0 – 79,0

Studiul deschis de extensie a arătat îmbunătățirea și/sau menținerea acestor efecte până la 208 săptămâni în cazul grupului Aldurazyme/Aldurazyme și 182 săptămâni în cazul grupului Placebo/Aldurazyme, după cum se indică în tabelul de mai jos.

	<b>Aldurazyme/Aldurazyme</b>	<b>Placebo/Aldurazyme</b>
	La 208 săptămâni	La 182 săptămâni
<b>Modificare medie față de momentul inițial, înainte de tratament</b>		
Procent anticipat CVF (%) <sup>1</sup>	-1,2	-3,3
6MWT (metri)	+39,2	+19,4
Indice apnee-hipopnee (IAH)	-4,0	-4,8
Gradul de libertate pentru flexia umărului (grade)	+13,1	+18,3
Indice de incapacitate conform chestionarelor stării de sănătate CHAQ/HAQ <sup>2</sup> ( <i>Childhood Health Assessment Questionnaire/Health Assessment Questionnaire</i> )	-0,43	-0,26

<sup>1</sup> Reducerea procentului anticipat CVF nu este semnificativă din punct de vedere clinic în acest interval de timp, iar volumele pulmonare absolute au continuat să crească proporțional cu modificările în înălțime ale copiilor și adolescenților aflați în perioada de creștere.

<sup>2</sup> Ambele grupuri au depășit diferența minimă, importantă din punct de vedere clinic (-0,24)

Din cei 26 de pacienți cu volume anormale ale ficatului la momentul inițial, înainte de tratament, 22 (85%) au atins o mărime normală a ficatului până la sfârșitul studiului. A existat o reducere rapidă a excreției de GAG în urină (μg/mg creatinină) în primele 4 săptămâni, care s-a menținut pe perioada rămasă din studiu. Valorile GAG în urină au scăzut cu 77% și 66% în grupurile Placebo/Aldurazyme și, respectiv, Aldurazyme/Aldurazyme; la sfârșitul studiului, o treime din pacienți (15 din 45) au atins valori normale ale GAG în urină.

Pentru a viza heterogenitatea manifestării bolii în rândul pacienților, s-a utilizat un criteriu final de evaluare compus care a însumat schimbări semnificative din punct de vedere clinic în cazul a cinci variabile de eficacitate (procent anticipat normal CVF, distanța la testul 6MWT, gradele de libertate pentru flexia umărului, IAH și acuitatea vizuală), iar răspunsul global a fost o îmbunătățire în cazul a 26 de pacienți (58%), nicio modificare în cazul a 10 pacienți (22%) și o deteriorare în cazul a 9 pacienți (20%).

Un studiu deschis, de Fază 2, cu durata de un an, a fost efectuat pentru a evalua, în principal, siguranța și farmacocinetica Aldurazyme la 20 de pacienți cu vârsta sub 5 ani la momentul înrolării în studiu (16 pacienți cu fenotipul sever și 4 cu fenotipul intermediar). Pacienții au fost programați să li se administreze perfuzii săptămânale de Aldurazyme 100 U/kg pe o durată totală de 52 de săptămâni. Unui număr de patru pacienți i-a fost crescută doza la 200 U/kg în ultimele 26 de săptămâni, din cauza valorilor ridicate de GAG în urină în Săptămâna 22.

Optsprezece pacienți au încheiat studiul. Aldurazyme a fost bine tolerat în ambele doze. Valoarea medie a GAG în urină a scăzut cu 50% în Săptămâna 13 și s-a redus cu 61% la sfârșitul studiului. La încheierea studiului, toți pacienții au prezentat o reducere a dimensiunii ficatului, iar 50% (9 din 18) au avut ficatul de dimensiuni normale. Procentul de pacienți cu hipertrofie ușoară de ventricul stâng a scăzut de la 53% (10 din 19) la 17% (3 din 18), iar media masei ventriculare stângi normalizate pentru suprafața corpului a scăzut cu 0,9 scorul Z (n=17). Câțiva pacienți au prezentat o creștere în înălțime (n=7) și în greutate (n=3) pentru scorul Z de vârstă. Pacienții mai tineri, cu fenotipul sever (sub 2,5 ani), și toți cei 4 pacienți cu fenotipul intermediar au prezentat o rată normală de dezvoltare mintală, în timp ce pacienții mai în vârstă, cu fenotipul sever, au prezentat câștiguri cognitive limitate sau chiar deloc.

Un studiu de Fază 4 a fost efectuat pentru a evalua efectele farmacodinamice asupra valorilor GAG în urină, volumului ficatului și 6MWT ale diferitelor scheme de tratament cu Aldurazyme. În cadrul acestui studiu deschis, cu durata de 26 de săptămâni, 33 de pacienți cu boala MPZ I au fost tratați cu 1 din 4 scheme de tratament cu Aldurazyme: 100 U/kg i.v. în fiecare săptămână (doza recomandată), 200 U/kg i.v. în fiecare săptămână, 200 U/kg i.v. la intervale de 2 săptămâni; sau 300 U/kg i.v. la intervale de 2 săptămâni. Dozele mai mari nu au demonstrat niciun beneficiu clar față de doza recomandată. Schema de tratament cu 200 U/kg i.v. la intervale de 2 săptămâni poate reprezenta o alternativă acceptabilă pentru pacienții care au probleme în administrarea săptămânală a perfuziilor; cu toate acestea, nu există dovada faptului că eficacitatea clinică pe termen lung a acestor două scheme de tratament este echivalentă.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă de laronidază cu un timp de perfuzie de 240 de minute și la o doză de 100 U/kg, au fost măsurate proprietățile farmacocinetice în Săptămânile 1, 12 și 26.

Parametru	Perfuzia 1	Perfuzia 12	Perfuzia 26
	Medie ± deviația standard	Medie ± deviația standard	Medie ± deviația standard
<b>C<sub>max</sub> (U/ml)</b>	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
<b>ASC<sub>∞</sub> (ore•U/ml)</b>	0,930 ± 0,214	0,913 ± 0,445	1,191 ± 0,451
<b>Cl (ml/min și 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> (ore)</b>	3,61 ± 0,894	2,02 ± 1,26	1,94 ± 1,09

C<sub>max</sub> a prezentat o creștere în timp. Volumul de distribuție a scăzut odată cu continuarea tratamentului, posibil datorită dezvoltării de anticorpi și/sau scăderii volumului hepatic.

Profilul farmacocinetic la pacienții cu vârsta sub 5 ani a fost similar cu cel la pacienții mai în vârstă și mai puțin afectați.

Laronidaza este o proteină și se presupune că este metabolizată prin hidroliză peptidică. Prin urmare, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică să afecteze farmacocinetica laronidazei într-un mod semnificativ din punct de vedere clinic. Eliminarea renală a laronidazei este considerată o cale minoră de eliminare (vezi pct. 4.2).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după o doză unică, toxicitatea după doze repetate și toxicitatea asupra funcției de reproducere. Nu se anticipează potențial de genotoxicitate și de carcinogenitate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu  
Fosfat de sodiu monobazic, monohidrat  
Fosfat de sodiu dibazic, heptahidrat  
Polisorbat 80  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacoanele sigilate:  
3 ani

Soluții diluate:

Din punct de vedere al siguranței microbiologice, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de păstrare înainte de administrare nu trebuie să depășească 24 de ore, la temperaturi de 2°C - 8°C, cu condiția ca diluarea să fi fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

5 ml de concentrat pentru soluție în flacon (sticlă de tip I) cu un dop (cauciuc siliconic clorobutilat) și un sigiliu (din aluminiu) cu un capac de tip flip-off (din polipropilenă).

Mărimi de ambalaj: 1, 10 și 25 flacoane.  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fiecare flacon de Aldurazyme este destinat numai unei singure utilizări. Concentratul pentru soluția perfuzabilă trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), utilizând o tehnică aseptică. Se recomandă ca soluția de Aldurazyme diluat să fie administrată pacienților cu ajutorul unui set de perfuzie dotat cu un filtru de linie de 0,2 μm.

Aldurazyme 100 U/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă reconstituită în clorură de sodiu 0,9% are o osmolaritate de 415 – 505 mOsm/kg și un pH de 5,2 – 5,9.

**Pregătirea perfuziei cu Aldurazyme (Folosiți tehnica aseptică)**

- Stabiliți numărul de flacoane care trebuie diluate, în funcție de greutatea fiecărui pacient. Scoateți flacoanele necesare din frigider cu aproximativ 20 de minute în prealabil, pentru a le permite să atingă temperatura camerei (sub 30°C).
- Înainte de diluare, verificați vizual fiecare flacon pentru a depista orice particule și modificări de culoare. Soluția limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben pal nu trebuie să conțină particule vizibile. Nu folosiți flacoane care prezintă particule sau modificări de culoare.
- Stabiliți volumul total de perfuzie în funcție de greutatea fiecărui pacient, fie 100 ml (dacă greutatea corporală este mai mică sau egală cu 20 kg), fie 250 ml (dacă greutatea corporală este peste 20 kg) soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Extrageți din punga de perfuzie și aruncați un volum de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul total de Aldurazyme care va fi adăugat.
- Extrageți volumul necesar din flacoanele de Aldurazyme și combinați volumele extrase.
- Adăugați volumele combinate de Aldurazyme la soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Amestecați ușor soluția pentru perfuzie.
- Înainte de utilizare, verificați vizual soluția pentru a depista particule. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi și incolore, fără particule vizibile.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Țările de Jos

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/253/001-003

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 10 iunie 2003

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 10 iunie 2008

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL  
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

BioMarin Pharmaceutical Inc, Galli Drive Facility, 46 Galli Drive, Novato, CA 94949, SUA

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**Mesaje cheie ale măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se va asigura că în fiecare stat membru în care este comercializată laronidaza și/sau este autorizată administrarea perfuziei la domiciliu, toți profesioniștii din domeniul sănătății (HCP) care se așteaptă să prescrie, să elibereze, să administreze laronidază au acces la/au primit următorul ghid educațional pentru a fi diseminat conform cerințelor locale/sistemului național de sănătate:

- Ghid de administrare a perfuziei la domiciliu pentru HCP

În plus, următorul ghid educațional va fi distribuit pacienților/îngrijitorilor de către medicul curant/curant care a primit materialul de la DAPP:

- Ghid de administrare a perfuziei la domiciliu pentru pacient/îngrijitori, inclusiv un jurnal de perfuzare.

**Materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății: Ghid privind administrarea perfuziei la domiciliu pentru HCP**

Ghidul HCP conține următoarele informații cheie privind siguranța pentru a sprijini HCP în gestionarea pacienților care primesc laronidază la domiciliu.

**Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății care prescriu laronidază:**

- Criterii de determinare a eligibilității pentru administrarea perfuziei la domiciliu
- Necesitatea și organizarea perfuziei la domiciliu, inclusiv echipamente, premedicație și tratamente de urgență

**Informații pentru cadrele medicale care administrează laronidază:**

- Evaluarea medicală a pacientului înainte de administrarea perfuziei la domiciliu
- Cerințele și organizarea perfuziei la domiciliu, inclusiv echipamente, premedicație și tratamente de urgență
- Detalii privind prepararea și administrarea laronidazei, inclusiv toate etapele de preparare, reconstituire, diluare și administrare
- Informații privind semnele și simptomele aferente reacțiilor asociate perfuziei și acțiunile recomandate pentru gestionarea reacțiilor adverse la medicament (RAM) atunci când apar simptome

**Material educațional pentru pacient: Ghid de administrare a perfuziei la domiciliu pentru pacient/îngrijitori, inclusiv un jurnal de perfuzie**

Ghidul pacientului/îngrijitorului conține următoarele informații cheie privind siguranța:

- Informații privind riscul de reacții de hipersensibilitate, inclusiv semnele și simptomele de hipersensibilitate și acțiunile recomandate atunci când apar simptome
- Un jurnal de perfuzare care poate fi utilizat pentru a înregistra perfuziile și pentru a documenta orice reacții asociate perfuziei (RAP) asociate medicamentului, inclusiv reacții de hipersensibilitate de tip alergic înaintea, în timpul sau după perfuzie.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (1 FLACON, 10 FLACOANE, 25 FLACOANE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aldurazyme 100 U/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
laronidază

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 ml conține laronidază 100 U.  
Fiecare flacon a 5 ml conține laronidază 500 U.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:  
Clorură de sodiu,  
Fosfat de sodiu monobazic monohidrat,  
Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat,  
Polisorbat 80,  
Apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon cu concentrat pentru soluție perfuzabilă  
10 flacoane cu concentrat pentru soluție perfuzabilă  
25 flacoane cu concentrat pentru soluție perfuzabilă

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Numai pentru o singură utilizare

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Țările de Jos

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/253/001 1 Flacon

EU/1/03/253/002 10 Flacoane

EU/1/03/253/003 25 Flacoane

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Aldurazyme 100 U/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
Iaronidază  
Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

A se păstra la 2°C – 8°C.

Sanofi B.V. – NL

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Aldurazyme 100 U/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** Laronidază

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Aldurazyme și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Aldurazyme
3. Cum se administrează Aldurazyme
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aldurazyme
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Aldurazyme și pentru ce se utilizează**

Aldurazyme este utilizat pentru tratamentul pacienților cu boală MPZ I (Mucopolizaharidoza de tip I). Este administrat pentru tratarea manifestărilor non-neurologice ale bolii.

Persoanele cu MPZ I au fie concentrația scăzută, fie nu au deloc o enzimă numită  $\alpha$ -L-iduronidază, care descompune substanțe specifice (glicozaminoglicani) din organism. În consecință, aceste substanțe nu ajung să fie descompuse și utilizate de organism așa cum ar trebui. Se acumulează în numeroase țesuturi ale organismului, fapt care determină simptomele MPZ I.

Aldurazyme este o enzimă artificială numită laronidază. Această enzimă poate înlocui enzima naturală care lipsește în cazul bolii MPZ I.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Aldurazyme**

##### **Nu trebuie să vi se administreze Aldurazyme**

Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la laronidază sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Aldurazyme, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă tratamentul cu Aldurazyme cauzează:

- Reacții alergice, inclusiv anafilaxie (o reacție alergică severă) – vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”. Unele dintre aceste reacții pot pune viața în pericol. Simptomele pot include insuficiență/detresă respiratorie (incapacitatea plămânilor de a funcționa corespunzător), stridor (sunset respirator ascuțit) și alte tulburări datorate obstrucției căilor respiratorii, respirației rapide, contracției excesive a mușchilor căilor respiratorii care provoacă dificultăți de respirație (bronhospasm), lipsei de oxigen în țesuturile corpului (hipoxie), tensiunii arteriale scăzute, ritmului lent al bătăilor inimii sau erupției trecătoare pe piele cu mâncărimi (urticarie).

- Reacții legate de administrarea perfuziei, de ex. orice reacție adversă care apare în timpul perfuziei sau înainte de sfârșitul zilei în care s-a administrat perfuzia (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile” de mai jos pentru simptome).

În cazul în care apar aceste reacții, administrarea perfuziei cu Aldurazyme trebuie oprită imediat și medicul dumneavoastră va începe tratamentul medical adecvat.

Aceste reacții pot fi foarte severe dacă aveți obstrucție preexistentă a căilor respiratorii superioare, asociată cu MPZ I.

Este posibil să vi se administreze și alte medicamente pentru a ajuta la prevenirea reacțiilor de tip alergic, cum sunt antihistaminice, medicamente pentru a reduce febra (de ex. paracetamolul) și/sau corticosteroizi.

Medicul dumneavoastră va decide, de asemenea, dacă puteți continua să primiți Aldurazyme.

### **Aldurazyme împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente care conțin clorochină sau procaină, din cauza riscului posibil de diminuare a acțiunii Aldurazyme.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Nu există date suficiente privind utilizarea Aldurazyme la gravide. Nu trebuie să vi se administreze Aldurazyme în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Nu se cunoaște dacă Aldurazyme trece în laptele matern. Se recomandă să opriți alăptarea pe durata tratamentului cu Aldurazyme.

Nu există informații disponibile referitoare la efectele Aldurazyme asupra fertilității.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **Aldurazyme conține sodiu**

Acest medicament conține 30 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 1,5% din maximul recomandat pentru consumul alimentar zilnic de sodiu în cazul unui adult.

## **3. Cum se administrează Aldurazyme**

### Instrucțiuni de utilizare – diluarea și administrarea

Concentratul pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat înainte de administrare și este destinat utilizării intravenoase (vezi informațiile pentru profesioniștii din domeniul sănătății).

Administrarea Aldurazyme trebuie efectuată într-o unitate clinică adecvată, unde echipamentul de resuscitare pentru gestionarea urgențelor medicale este disponibil imediat.

### Administrarea perfuziei la domiciliu

Medicul dumneavoastră poate considera că puteți face perfuzia cu Aldurazyme la domiciliu dacă acest lucru este sigur și convenabil. Dacă manifestați o reacție adversă în timpul unei perfuzii cu Aldurazyme, medicul care vă administrează perfuzia poate opri perfuzia și începe tratamentul medical adecvat.

### Doze

Schema de tratament recomandată pentru Aldurazyme este de 100 U/kg o dată pe săptămână, în perfuzie intravenoasă. Viteza de perfuzare inițială, de 2 U/kg și oră poate fi crescută treptat la fiecare 15 minute, dacă acest lucru este tolerat, până la maximum 43 U/kg și oră. Volumul total trebuie administrat în aproximativ 3-4 ore.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

#### **Dacă omiteți o perfuzie cu Aldurazyme**

Dacă ați omis o perfuzie cu Aldurazyme, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

#### **Dacă vi se administrează mai mult Aldurazyme decât trebuie**

Dacă doza de Aldurazyme administrată este prea mare sau perfuzia este administrată prea rapid, pot apărea reacții adverse la medicament. Administrarea excesiv de rapidă a unei perfuzii cu Aldurazyme poate cauza greață, durere abdominală, durere de cap, amețeală și dificultăți de respirație (dispnee). În astfel de situații, perfuzia trebuie oprită sau viteza de perfuzare trebuie încetinită imediat. Medicul dumneavoastră va decide dacă este necesară o intervenție suplimentară.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse au apărut, în principal, în timp ce pacienților li se administra medicamentul sau la scurt timp după aceea (reacții legate de administrarea perfuziei). În cazul în care prezentați orice astfel de reacție, trebuie **să vă adresați imediat medicului dumneavoastră**. Numărul acestor reacții a scăzut cu atât mai mult cu cât Aldurazyme a fost administrat pacienților o perioadă de timp mai îndelungată. Majoritatea acestor reacții au fost de intensitate ușoară sau moderată. Cu toate acestea, la pacienți au fost observate reacții alergice sistemice severe (reacție anafilactică) în timpul administrării perfuziei cu Aldurazyme sau în primele 3 ore după administrare. Unele simptome ale acestor reacții alergice severe au pus viața în pericol și au inclus dificultate foarte mare la respirație, umflare a gâtului, tensiune arterială mică și concentrație mică a oxigenului în organism. Un număr mic de pacienți cu afectare severă a căilor respiratorii superioare și a plămânilor asociată cu MPZ I în antecedente au prezentat reacții severe, inclusiv bronhospasm (îngustarea căilor respiratorii), stop respirator și umflare a feței. Frecvența apariției bronhospasmului și a stopului respirator nu este cunoscută. Se consideră că este posibil ca reacțiile alergice severe (reacții anafilactice) și umflarea feței să apară frecvent, la mai puțin de 1 din 10 persoane.

Simptome foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane), care nu au fost grave, includ:

- durerea de cap,
- greața,
- durerea abdominală,
- erupția trecătoare pe piele,
- afecțiune la nivelul articulațiilor,
- durerea la nivelul articulațiilor,
- durerea de spate,
- durerea la nivelul brațelor sau picioarelor,
- înroșirea trecătoare a feței,
- febra, frisoanele,
- creșterea ritmului cardiac,
- creșterea tensiunii arteriale



- reacția la nivelul locului de administrare a perfuziei cum sunt umflare, înroșire, acumulare de lichid, disconfort, erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime, paloare a pielii, piele decolorată sau senzație de căldură.

Alte reacții adverse includ următoarele:

**Frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane)**

- temperatură crescută a corpului
- furnicături
- amețeli
- tuse
- dificultate la respirație
- vărsături
- diaree
- umflare rapidă sub piele în zone precum fața, gâtul, brațele și picioarele, care pot pune viața în pericol dacă umflarea gâtului blochează căile respiratorii
- urticarie
- mâncărimi
- cădere a părului
- transpirații reci, transpirație abundentă
- durere musculară
- paloare
- mâini sau picioare reci
- senzație de cald, senzație de frig
- oboseală
- boală asemănătoare gripei
- durere la nivelul locului de administrare
- neliniște

**Frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile)**

- reacții alergice (hipersensibilitate)
- ritm anormal de lent al bătăilor inimii
- tensiune arterială crescută sau anormal de crescută
- umflarea laringelui
- colorație albastruie a pielii (din cauza concentrațiilor mici de oxigen în sânge)
- respirație rapidă
- înroșire a pielii
- scurgere a medicamentului în țesutul înconjurător la nivelul locului de administrare a perfuziei, unde poate determina leziuni
- incapacitatea plămânilor de a funcționa corespunzător (insuficiență respiratorie)
- umflarea gâtului
- sunet respirator ascuțit
- obstrucția căilor respiratorii, care provoacă dificultăți de respirație
- umflarea buzelor
- umflarea limbii
- umflare în special a gleznelor și labelor picioarelor, din cauza retenției de lichide
- anticorpi specifici medicamentului, o proteină din sânge produsă ca răspuns la medicament
- anticorpi care neutralizează efectul medicamentului

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Aldurazyme

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu trebuie să vi se administreze acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoanele sigilate:

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Aldurazyme

- Substanța activă este laronidaza. Un ml de soluție din flacon conține laronidază 100 U. Fiecare flacon a 5 ml conține laronidază 500 U.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Aldurazyme și conținutul ambalajului

Aldurazyme este furnizat sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă. Este o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben pal.

Mărimi de ambalaj: 1, 10 și 25 flacoane pe cutie. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Țările de Jos

#### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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 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

**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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Acest prospect a fost revizuit în .

### Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

---

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Fiecare flacon de Aldurazyme este destinat numai unei singure utilizări. Concentratul pentru soluția perfuzabilă trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), utilizând o tehnică aseptică. Se recomandă ca soluția de Aldurazyme diluat să fie administrată pacienților cu ajutorul unui set de perfuzie dotat cu un filtru de linie de 0,2 μm.

Din punct de vedere al siguranței microbiologice, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de păstrare înainte de administrare nu trebuie să depășească 24 de ore, la temperaturi de 2°C - 8°C, cu condiția ca diluarea să fi fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

Aldurazyme nu trebuie amestecat cu alte medicamente în aceeași perfuzie.

### Pregătirea perfuziei cu Aldurazyme (Folosiți tehnica aseptică)

- Stabiliți numărul de flacoane care trebuie diluate, în funcție de greutatea fiecărui pacient. Scoateți flacoanele necesare din frigider cu aproximativ 20 de minute în prealabil, pentru a le permite să atingă temperatura camerei (sub 30°C).
- Înainte de diluare, verificați vizual fiecare flacon pentru a depista orice particule și modificări de culoare. Soluția limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben pal nu trebuie să conțină particule vizibile. Nu folosiți flacoane care prezintă particule sau modificări de culoare.
- Stabiliți volumul total de perfuzie în funcție de greutatea fiecărui pacient, fie 100 ml (dacă greutatea corporală este mai mică sau egală cu 20 kg), fie 250 ml (dacă greutatea corporală este peste 20 kg) soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Extrageți din punga de perfuzie și aruncați un volum de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul total de Aldurazyme care va fi adăugat.
- Extrageți volumul necesar din flacoanele de Aldurazyme și combinați volumele extrase.
- Adăugați volumele combinate de Aldurazyme la soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Amestecați ușor soluția pentru perfuzie.
- Înainte de utilizare, verificați vizual soluția pentru a depista particule. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi și incolore, fără particule vizibile.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.