

# ALDURAZYME® (LARONIDASA)

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Aldurazyme, 100 U/ml concentrado para solución para perfusión.

**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 Lista de excipientes.

**FORMA FARMACÉUTICA.** Concentrado para solución para perfusión. Solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a amarilla pálida.

**DATOS CLÍNICOS. 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.

**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 Advertencias y precauciones especiales de empleo para más información sobre el pretratamiento. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad grave (por ej. reacción anafiláctica) al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas).

**Advertencias y precauciones especiales de empleo. Trazabilidad.** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

**Reacciones de hipersensibilidad (incluida anafilaxia).** Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, en pacientes tratados con Aldurazyme (ver sección Reacciones adversas). Algunas de estas reacciones fueron potencialmente mortales e incluyeron insuficiencia/dificultad respiratoria, estridor, trastorno obstructivo de las vías respiratorias, hipoxia, hipotensión, bradicardia y urticaria. Cuando se administra Aldurazyme las medidas de atención médica adecuadas, incluido el equipo de reanimación cardiopulmonar, deben estar fácilmente disponibles. Si se produce anafilaxia u otras reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión de Aldurazyme. Se debe tener precaución si se considera el uso de epinefrina en pacientes con MPS I debido a la mayor prevalencia de enfermedad arterial coronaria en estos pacientes. En pacientes con hipersensibilidad grave, se puede considerar un procedimiento de desensibilización a Aldurazyme. Si se toma la decisión de volver a administrar el medicamento, se debe extremar el cuidado y disponer de las medidas de reanimación adecuadas. Si se producen reacciones de hipersensibilidad leves o moderadas, la velocidad de perfusión se puede reducir o interrumpir temporalmente. Una vez que el paciente tolera la perfusión, se puede aumentar la dosis para alcanzar la dosis aprobada.

**Reacciones asociadas a la perfusión (RAPs).** Las RAPs, definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que se produzca durante la perfusión o hasta el final del día de la perfusión, se notificaron en pacientes tratados con Aldurazyme (ver sección Reacciones adversas). Los pacientes que presentan una enfermedad aguda subyacente en el momento de la perfusión de Aldurazyme pueden tener mayor riesgo de padecer RAPs. Se debe considerar cuidadosamente el estado clínico del paciente antes de la administración de Aldurazyme. Con la administración inicial de Aldurazyme o en caso de una readministración tras una interrupción del tratamiento, se recomienda administrar a los pacientes premedicación (antihistamínicos y/o antipiréticos) aproximadamente 60 minutos antes del inicio de la perfusión, para minimizar la posible aparición de RAPs. Si está clínicamente indicada, se deberá considerar la administración de premedicación con las perfusiones de Aldurazyme siguientes. Como hay poca experiencia en la reanudación del tratamiento tras una interrupción prolongada, es conveniente tener precaución debido a que el riesgo de reacción de hipersensibilidad tras la interrupción del tratamiento es teóricamente superior. Se han notificado RAPs graves en pacientes que presentan una afectación grave preexistente de las vías respiratorias altas; por lo tanto, específicamente estos pacientes deberán continuar siendo monitorizados cuidadosamente y sólo se les perfundirá Aldurazyme en un medio clínico apropiado donde se disponga del equipo de reanimación adecuado para el manejo de urgencias médicas. En el caso de que se produzca una única RAP grave, se debe interrumpir la perfusión hasta que los síntomas se hayan resuelto y se deberá considerar el tratamiento sintomático (p. ej. con antihistamínicos y antipiréticos/antiinflamatorios). Se deben considerar los beneficios y riesgos de la readministración de Aldurazyme después de RAPs graves. La perfusión se puede reanudar reduciendo la velocidad de perfusión a la 1/2 – 1/4 respecto a la velocidad a la que tuvo lugar la reacción. Si se produce una RAP moderada recurrente o si reaparece tras una única RAP grave, se deberá considerar el pretratamiento (antihistamínicos y antipiréticos/antiinflamatorios y/o corticosteroides) y una reducción de la velocidad de perfusión a la 1/2 – 1/4 respecto a la velocidad de perfusión a la que tuvo lugar la reacción anterior. Si se produce una RAP leve o moderada, se deberá considerar el tratamiento

sintomático (p. ej. con antihistamínicos y antipiréticos/antiinflamatorios) y/o una reducción de la velocidad de perfusión a la mitad de la velocidad de perfusión a la que tuvo lugar la reacción. Una vez que el paciente tolera la perfusión, se puede aumentar la dosis para alcanzar la dosis aprobada.

**Inmunogenicidad.** Basándose en el ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se espera que casi todos los pacientes desarrollen anticuerpos IgG a laronidasa, la mayoría en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento. Al igual que con cualquier otro medicamento proteínico intravenoso, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico graves. Las RAPs y las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir independientemente del desarrollo de anticuerpos-antifármaco (AAF). Al administrar Aldurazyme, se deben tratar con precaución aquellos pacientes que hayan desarrollado anticuerpos o que presenten síntomas de RAPs (ver secciones Contraindicaciones y Reacciones adversas). Los pacientes tratados con Aldurazyme se deben monitorizar cuidadosamente y se deberán notificar todos los casos de reacciones asociadas con la perfusión, de reacciones retardadas y de posibles reacciones inmunológicas. El nivel de anticuerpos, incluidas la IgG, la IgE, los anticuerpos neutralizantes para la actividad enzimática o la recaptación de enzima, debe ser controlado y notificado regularmente. En los ensayos clínicos, las RAPs, por lo general, se pudieron manejar disminuyendo la velocidad de perfusión y administrando (previamente) al paciente antihistamínicos y/o antipiréticos (paracetamol o ibuprofeno), permitiendo así al paciente continuar el tratamiento.

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

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones. En base a su metabolismo, laronidasa probablemente no es un candidato para interacciones mediadas por el citocromo P450. Aldurazyme no deberá administrarse simultáneamente con cloroquina o procaína debido al posible riesgo de interferencia con la recaptación intracelular de laronidasa.

**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. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Por tanto, Aldurazyme no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

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

**Fertilidad.** No hay datos clínicos sobre los efectos de laronidasa sobre la fertilidad. Los datos preclínicos no revelaron ningún hallazgo adverso significativo.

**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.

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

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

Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilácticas	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		Inquietud	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, mareo	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Bradicardia
Trastornos vasculares	Rubefacción	Hipotensión, palidez, frialdad periférica	Hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dificultad respiratoria, disnea, tos	Cianosis, hipoxia, taquipnea, broncoespasmo, parada respiratoria, edema laríngeo, insuficiencia respiratoria, inflamación faríngea, estridor, trastorno obstructivo de las vías respiratorias
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal	Vómitos, diarrea	Inflamación de los labios, lengua hinchada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Angioedema, inflamación de la cara, urticaria, prurito, sudor frío, alopecia, hiperhidrosis	Eritema, edema facial
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artropatía, artralgia, dolor de espalda, dolor de las extremidades	Dolor musculoesquelético	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, reacción en el lugar de la perfusión*	Escalofríos, sensación de calor, sensación de frío, fatiga, síndrome pseudogripal, dolor en el lugar de la inyección	Extravasación, edema periférico
Exploraciones complementarias		Aumento de la temperatura corporal, disminución de la saturación de oxígeno	Anticuerpo específico del medicamento, anticuerpos neutralizantes, aumento de la presión arterial

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

Un único paciente, con compromiso de las vías respiratorias previo, desarrolló una reacción grave tres horas después del inicio de la perfusión (en la semana 62 del tratamiento) que consistió en urticaria y obstrucción de las vías respiratorias y requirió una traqueotomía. Este paciente dio positivo en la prueba de anticuerpos IgE. Además, algunos pacientes con antecedentes previos de afectación pulmonar y afectación de las vías respiratorias altas asociados a MPS I grave, experimentaron reacciones adversas graves que incluyeron broncoespasmos, parada respiratoria y edema facial (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **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. Los RAPs fueron similares a las observadas en otros estudios clínicos. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas.** **Immunogenicidad.** Casi todos los pacientes desarrollaron anticuerpos IgG a laronidasa. En los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento se produjo seroconversión en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la seroconversión en los pacientes menores de 5 años de edad con un fenotipo severo, se produjo principalmente en el período de 1 mes (es decir, 26 días versus 45 días en los pacientes de 5 años y mayores de 5 años de edad). Al final del ensayo de fase 3 (o en el momento de la retirada prematura del ensayo), 13 de 45 pacientes no tenían anticuerpos detectables por ensayos de radioinmuno precipitación (RIP), incluidos 3 pacientes que nunca sufrieron seroconversión. Los pacientes con resultado negativo o niveles bajos de anticuerpos mostraron una reducción considerable del nivel de GAG en orina, mientras que los pacientes con niveles altos de anticuerpo mostraban una reducción variable en los GAG en orina. Se desconoce la importancia clínica

de este hallazgo puesto que no existía una relación constante entre los niveles de anticuerpos IgG y los criterios de valoración de eficacia clínica. Adicionalmente, a 60 pacientes, en los ensayos de fase 2 y 3, se les practicó un test para evaluar los efectos neutralizantes in vitro. Cuatro pacientes (tres en el ensayo en fase 3 y uno en el ensayo en fase 2) mostraron un nivel de inhibición in vitro de la actividad enzimática de laronidasa entre marginal y bajo, que no parecía afectar a la eficacia clínica y/o disminución de los GAGs en orina. La presencia de anticuerpos no parecía tener relación con la incidencia de RAPs, aunque su aparición coincidió normalmente con la formación de IgG. La aparición de anticuerpos IgE no fue investigada completamente. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** La administración inadecuada de laronidasa (sobredosis y/o velocidad de perfusión más alta a la recomendada) puede estar asociada con reacciones adversas al medicamento. Una administración excesivamente rápida de laronidasa puede provocar náuseas, dolor abdominal, cefalea, mareo y disnea. En tales situaciones y de acuerdo con el estado clínico del paciente, se debe interrumpir la perfusión o disminuir la velocidad de perfusión inmediatamente. Si es médicamente apropiado, se puede indicar una intervención adicional. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Cloruro sódico. Fosfato sódico monobásico, monohidrato. Fosfato sódico dibásico, heptahidrato. Polisorbato 80. Agua para inyección. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. **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 asepticas controladas y validadas. **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 Periodo de validez. **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. **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 aseptica. Se recomienda que la solución de Aldurazyme diluida se administre a los pacientes utilizando un equipo de perfusión equipado con un filtro en la vía de 0,2 µm. Aldurazyme 100 U/ml concentrado para solución para perfusión reconstituido en cloruro sódico al 0,9 % tiene una osmolaridad de 415 – 505 mOsm/kg y un pH de 5,2 – 5,9. **Preparación de la infusión de Aldurazyme (Utilice una técnica aseptica).** • 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. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Sanofi B.V., Paashevelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Países Bajos. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/03/253/001. **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. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Mayo 2023. **Representante local:** sanofi-aventis, S.A. C/ Rosselló i Porcel, 21 - Barcelona - 08016 - España. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Aldurazyme, 100 U/ml concentrado para solución para perfusión – 1 vial (CN 849604.4): PVP: 766,41 €, PVP IVA: 797,07 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Uso hospitalario. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*



CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.

sanofi