



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **5192**

BUENOS AIRES, **29 JUN 2015**

VISTO el Expediente N° 1-47-16190-14-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALDURAZYME/LARONIDASA, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA autorizado por el certificado N° 52.761.

Que lo presentado se encuentra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición (ANMAT) N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición (ANMAT) N° 6077/97.

Que a foja 131 a 132 y 133 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de

Handwritten signatures and initials:
A large stylized signature on the left.
Below it, the initials "Or" and "PCR" are written.
A large, sweeping signature or mark is at the bottom.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

5192

Medicamentos, respectivamente.

Que actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A. los nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALDURAZYME/LARONIDASA, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, autorizada por el Certificado N° 52.761, cuyos textos obran a fojas: 50 a 65, 66 a 81 y 82 a 97; desglosándose las fojas 50 a 65.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante N° 0392/06 los prospectos autorizados por las fojas aprobadas en el Artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.761 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-16190-14-6

DISPOSICIÓN N°

5192

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5192**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 52.761 y de acuerdo a lo solicitado por la GENZYME DE ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:
Nombre comercial/ Genérico/s: ALDURAZYME/LARONIDASA.
Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA.
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0392/06.
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007611-05-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 3004/11.	Prospectos de fojas 50 a 65, 66 a 81 y 82 a 97; desglosándose las fojas 50 a 65.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM A la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.761 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **29 JUN 2015**.

EXPEDIENTE N° 1-47-16190-14-6.

DISPOSICION N° **5192**

CR RER

ING. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

genzyme

579
29 JUN 2015



PROYECTO DE PROSPECTO PROPUESTO

ALDURAZYME®

LARONIDASA

Solución sólo para infusión intravenosa

ADVERTENCIA

Riesgo de anafilaxia.

Se han observado reacciones anafilácticas de riesgo de vida durante las infusiones con ALDURAZYME. Por lo tanto, cuando se administra ALDURAZYME, debe existir apoyo médico apropiado rápidamente disponible. Los pacientes con función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria aguda pueden encontrarse en riesgo de exacerbación seria de su compromiso respiratorio debido a reacciones a la infusión, y requieren monitoreo adicional. (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO)

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

Fórmula cualicuantitativa

Cada frasco ampolla contiene una solución estéril:

Principio activo: laronidasa 2,9 mg. (Nombre químico: alfa-L-iduronidasa recombinante humana; Fórmula estructural: en base a la secuencia de aminoácidos, la fórmula molecular es: $C_{3169}H_{4889}O_{884}N_{901}S_{12}$).

Excipientes: cloruro de sodio 43,9 mg, fosfato monobásico de sodio monohidratado 63,5 mg, fosfato dibásico de sodio heptahidratado 10,7 mg, polisorbato 80, 0,05 mg y agua estéril para inyección 5 ml

Cada vial contiene 2,9 mg de laronidasa (500 unidades) en un volumen extraíble de 5,0 ml.

Forma farmacéutica

Solución inyectable concentrada, sólo para infusión intravenosa.

Acción Terapéutica

Aldurazyme® (laronidasa) es una forma recombinante de la enzima α -L-iduronidasa humana producida por tecnología de ADN recombinante en una línea celular de Ovario de Hámster Chino (CHO). La laronidasa purificada es una glicoproteína con un peso molecular de aproximadamente 83 kD, compuesta de 628 aminoácidos luego de la escisión del residuo N-terminal y contiene 6 sitios de N-glucosilación.

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO:

Código ATC: A16AB05

Ref. CCDS Dic ' 11

Revisión: 22 Septiembre 2014

CYNTHIA TESTOLIN
A poderado Legal
Genzyme de Argentina S A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 1 de 15

genzyme

INDICACIONES

Aldurazyme® está indicado para terapia de reemplazo enzimático de largo plazo en pacientes con MPS I, para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica – Mecanismo de acción

Los trastornos de depósito de mucopolisacáridos se deben a la deficiencia de enzimas lisosomales específicas necesarias para el catabolismo de los glucosaminoglicanos (GAG). La mucopolisacaridosis I (MPS I) se caracteriza por la deficiencia de la α -L-iduronidasa, una hidrolasa lisosomal que cataliza la hidrólisis de los residuos terminales de ácido α -L-idurónico del dermatán sulfato y del heparán sulfato. La actividad de la α -L-iduronidasa disminuida o ausente ocasiona la acumulación en todo el cuerpo de los sustratos de GAG (dermatán sulfato y heparán sulfato) y una disfunción generalizada de células, tejidos y órganos. El fundamento del tratamiento con Aldurazyme en la MPS I es proporcionar la enzima exógena para que se capte en los lisosomas y aumente el catabolismo de GAG. La captación de Aldurazyme por parte de las células y hacia los lisosomas probablemente esté mediada por las cadenas de oligosacáridos de la laronidasa que terminan en manosa-6-fosfato, las cuales se unen a receptores específicos de la manosa-6-fosfato.

Farmacocinética

Características generales del principio activo – Características en pacientes:

La farmacocinética de la laronidasa se evaluó en un estudio controlado por placebo (ALID-003-99), en 12 pacientes con MPS I que recibieron 0,58 mg/kg (100 U/kg) de Aldurazyme en una infusión de 4 horas de duración. Luego de la 1^a, 12^{ava} y 26^{ava} infusión semanal, la media de la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) osciló entre 1,2 y 1,7 μ g/ml en los 3 momentos evaluados. La media del área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo (ABC_{∞}) osciló entre 4,5 y 6,9 μ g • hora/ml. La media del volumen de distribución (V_d) osciló entre 0,24 y 0,6 l/kg. La media de la depuración plasmática (CL) osciló entre 1,7 y 2,7 ml/min/kg, y la media de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) osciló entre 1,5 y 3,6 horas.

El perfil farmacocinético en el estudio abierto sobre 20 pacientes de 5 años o menores (ALID 014-02) fue similar al de los pacientes mayores.

No Clínico

- **Farmacología No Clínica**
- *Farmacodinamia No Clínica*

Ref. CCDS Dic '11

Revisión: 22 Septiembre 2014



CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A



Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A

genzyme

La farmacodinamia de Aldurazyme fue estudiada *in vitro* y en perros y gatos con MPS I. Los estudios *in vitro* exploraron la captación de Aldurazyme por los fibroblastos de pacientes con MPS I, y su efecto sobre el almacenamiento de GAG y su vida media en las células.

Se realizaron siete estudios en animales (6 en caninos y 1 en felinos) para determinar los efectos farmacodinámicos potenciales del Aldurazyme en el tratamiento de MPS I. Tanto el tratamiento a largo plazo como a corto plazo en felinos y caninos afectados con MPS I resultaron en aumentos de los niveles de actividad IDUA en la mayoría de los tejidos, disminución en los niveles de GAG en tejidos y orina, y evidencia histopatológica de normalización de tejidos y órganos. La dosis aprobada (según etiqueta) de Aldurazyme dispuso los niveles tisulares de GAG en los caninos afectados con MPS I significativamente mejor que una dosis 5 veces menor y casi de la misma manera que una dosis 4 veces mayor. El régimen de infusión semanal está fundamentado en los estudios *in vitro* que muestran que la vida media de Aldurazyme captada por los fibroblastos de los pacientes es de 5 días. Las infusiones intravenosas de laronidasa administradas durante 4 horas redujeron los niveles de GAG más eficazmente que la misma dosis administrada en infusiones de 24 horas.

En general, los resultados de los 6 estudios de eficacia en perros con MPS I indicaron que una dosis de por lo menos 0,5 mg/kg/semana de rhIDU fue necesaria para obtener niveles medibles de actividad de enzima en todos los tejidos examinados. Esto resultó en una disminución de almacenamiento de GAG en muchos tejidos, particularmente en el hígado, riñón y bazo. El aumentar la dosis a 2,0 mg/kg/semana resultó en aumento de niveles de enzima tisular a continuación de la dosis en bolo como de la infusión continua. Sin embargo, la dosis en bolo de 0,5 mg/kg/semana fue adecuada para alcanzar la reducción más alta posible de GAG en la mayoría de los tejidos. Los resultados de estos 2 estudios indican que 0,5 mg/kg/semana es una dosis adecuada para la terapia de largo plazo en perros con MPS I. La vida media ($t_{1/2}$) de Aldurazyme en fibroblastos de pacientes con MPS I *in vitro* demostró ser de 5 días, sugiriendo que un régimen posológico de una infusión semanal debería ser adecuado para mantener los niveles tisulares.

- **Farmacocinética No Clínica**

En un estudio, un perro hembra con MPS I recibió 0,1 mg/kg en tres días consecutivos. Aldurazyme exhibió una depuración plasmática de modelo bifásico, con una fase de distribución presunta ($t_{1/2} = 0,9$ minutos) y una fase lenta de depuración ($t_{1/2} = 18,9$ minutos). La depuración plasmática de la enzima libre fue asociada con la captación por los leucocitos periféricos; los niveles en los leucocitos alcanzaron un máximo 4 horas después de la dosis.

En un segundo estudio, 2 perros de ambos sexos con MPS I recibieron dosis de 2,0 mg/kg en bolo intravenoso de 9 horas, semanalmente durante 10 semanas. Durante la Semana 2 de tratamiento, la depuración plasmática de Aldurazyme en los 2 perros siguió un modelo bifásico, pero se depuró monofásicamente durante la Semana 10. A la Semana 2, la disminución inicial en la concentración fue muy rápida con $t_{1/2} = 0,61$ y $0,94$ minutos; la segunda fase (terminal) fue más lenta con $t_{1/2} = 59,5$ y $84,9$ minutos, respectivamente en

Ref. CCDS Dic '11

Revisión: 22 Septiembre 2014



CYNTHIA TESTOLIN
Apoderada Legal
Genzyme de Argentina S.A.



Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 3 de 15

genzyme

los dos perros. A la Semana 10, la concentración declinó monofásicamente con $t_{1/2}$ terminal= 66,2 y 23,8 minutos, respectivamente en los 2 perros. El volumen de distribución, V_d , aproximadamente de 60 ml/kg, indicó que la enzima se distribuyó principalmente en el plasma, el cual tiene un volumen aproximado de 35 ml/kg. La depuración (CL) de la actividad de la enzima pareció disminuir considerablemente de la Semana 2 a la Semana 10, y hubo un aumento concomitante del ABC. El motivo de estas variaciones no se conoce.

• **Datos No Clínicos de Seguridad**

- *Carcinogénesis*

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de Aldurazyme.

- *Mutagénesis*

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de Aldurazyme. No existen interacciones conocidas con ADN.

- *Deterioro de la Fertilidad*

En un estudio en ratas de toxicidad reproductiva general y fertilidad, con Aldurazyme intravenoso, no se observaron efectos en los parámetros de apareamiento o fertilidad. No hubo efectos relacionados al tratamiento en los parámetros de esperma o hallazgos en la necropsia común. No hubo efecto en los parámetros de las crías o efectos relacionados al tratamiento sobre los fetos. Las ratas macho recibieron Aldurazyme o vehículo desde el día 28 antes de cohabitación hasta el sacrificio, 7 días después de cohabitación. Las ratas hembras recibieron Aldurazyme o vehículo a partir del día 15 previo a cohabitación hasta el séptimo día de gestación (DG 7); fueron sacrificadas en el DG 21. A diferencia del esquema de dosaje de una vez por semana utilizado en los estudios de eficacia, las ratas en este estudio recibieron dosis IV de 0; 0,036; 0,36 o 3,6 mg/kg/día. Se observaron síntomas de anafilaxia a dosis de 0,36 y 3,6 mg/kg. Consecuentemente todas las ratas tratadas con Aldurazyme fueron tratadas a partir de allí con dosis decrecientes (con el tiempo) de difenhidramina. No hubo ningún otro signo clínico, mortalidad o efectos relacionados con la dosis o tratamiento sobre el peso corporal de los machos o su consumo de alimento. En las hembras a 3,6 mg/kg se observó una disminución en la ganancia de peso corporal en DG 0 a 8. La NOAEL (nivel sin efectos adversos observables) determinada en este estudio fue >3,6 mg/kg en machos y >0,36 mg/kg en hembras. La NOAEL materna determinada en este estudio fue >0,36 mg/kg. El NOAEL de desarrollo para Aldurazyme fue determinado en >3,6 mg/kg.

• **Toxicología**

Los datos pre-clínicos revelan que no hay riesgo para humanos en base a los estudios farmacológicos de seguridad, de toxicidad a dosis única, de toxicidad a dosis repetida y de toxicidad reproductiva.

- *Dosis única*

Se realizaron estudios de toxicidad aguda con Aldurazyme intravenoso en ratas y perros. En términos geneales, no hubo hallazgos relacionados al tratamiento de toxicidad aguda en rata

Ref. CCDS Dic ' 11

Revisión: 22 Septiembre 2014

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



genzyme

y perros a dosis aproximadamente 1,7 y 10 veces, respectivamente, la dosis recomendada en humanos de 100 U/kg (0,58/kg).

- Dosis repetida

Se realizó un estudio de toxicidad de dosis intravenosas repetidas en 32 monos macacos. Aldurazyme no produjo toxicidad reproductiva (oftálmica, electrocardiográfica, de órganos o patología macroscópica o microscópica) cuando fue administrado IV semanalmente durante 26 semanas a dosis de hasta 16,6 mg/kg. Esta dosis es equivalente a una dosis de aproximadamente 5,5 mg/kg en humanos, basado en área de superficie corporal, lo que es aproximadamente 10 veces la dosis administrada en los estudios de Fase ½ y Fase 3 (0,58 mg/kg). Todos los monos tratados con Aldurazyme desarrollaron anticuerpos de manera dosis dependiente. Los niveles de anticuerpos disminuyeron en aproximadamente la mitad de los monos entre las Semanas 13 y 26; en los restantes animales los niveles aumentaron. Cambios en los niveles de anticuerpos entre las Semanas 13 y 26 no fueron dosis-dependientes. En este estudio solamente se observó un evento consistente con una respuesta de hipersensibilidad moderada a la administración de la droga. A la Semana 4 uno de los monos macho del grupo de dosis de 16,6 mg/kg desarrollo edema.

Se realizó un estudio de 8 semanas en perros a dosis intravenosas repetidas para determinar los posibles efectos de los diluyentes de infusión sobre la habilidad del producto clínico actual de provocar reacciones anafilácticas en perros normales. Ninguna de las infusiones de las 3 diferentes formulaciones de Aldurazyme (salina, salina más albúmina sérica canina, y salina con polisorbato 80) indujeron una reacción anafiláctica, aunque reacciones transitorias relacionadas a la infusión ocurrieron durante la tercera dosis (Semana 3) que se resolvieron con las subsecuentes infusiones. El estado del sistema cardiovascular durante estos eventos estuvo dentro de los límites normales. Todos los perros en este estudio desarrollaron anticuerpos IgG y fijaron complemento durante las infusiones, cuando se produjeron reacciones relacionadas a la infusión.

- Toxicidad reproductiva

En un estudio de toxicidad de Aldurazyme sobre fertilidad y reproducción general en ratas no hubo toxicidad reproductiva a dosis de hasta 3,6 mg/kg.

En un estudio de toxicidad de Aldurazyme intravenoso sobre el desarrollo en ratas, no se observaron efectos relacionados al tratamiento de Aldurazyme sobre los parámetros de las crías después de 10 días consecutivos de infusiones diarias de Aldurazyme (0,036, 0,36 o 3,6 mg/kg). Síntomas de anafilaxia se observaron a 0,36 mg/kg/día y consecuentemente todas las ratas tratadas con Aldurazyme fueron tratadas a partir de allí con dosis intravenosas de difenhidramina. No se observó mortalidad u otros signos clínicos relacionados al tratamiento. La ganancia de peso corporal se vió significativamente reducida en los DG 10 a 12 y los pesos corporeos estuvieron ligeramente reducidos con respecto a los controles en DG 7 a 18 a 0,36 y 3,6 mg/kg. A estas dosis, también hubo una reducción significativa en el consumo absoluto y relativo de alimento en los DG 15 a 18. Los pesos corporeos y el consumo de alimento no fueron afectados a la dosis de 0,036 mg/kg.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Ref. CCDS Dic' 11

Revisión: 22 Septiembre 2014

CYNTHIA TESTOLIN
Apotecado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A

Página 5 de 15

15792



genzyme

La eficacia de Aldurazyme se evaluó en 3 estudios clínicos, cuya información se detalla a continuación. Además, se realizaron otros estudios (Fase 2 Pediátrico joven y Fase 4 de Optimización de Dosis).

Se estudió Aldurazyme en un ensayo clínico Fase 3 randomizado, doble ciego, controlado con placebo (ALID-003-99) en 45 pacientes con MPS I, de los cuales, según la evaluación clínica, 1 tenía la forma Hurler, 37 la forma Hurler-Sheie y 7 la forma Sheie. En el estado inicial, todos los pacientes presentaron una capacidad vital forzada (CVF) inferior o igual al 77% de la prevista. Los pacientes recibieron 0,58 mg/kg de Aldurazyme o de placebo una vez por semana durante 26 semanas. Todos recibieron antipiréticos y antihistamínicos antes de cada infusión.

Las determinaciones para evaluar la eficacia primaria fueron la CVF y la distancia que los pacientes podían caminar en 6 minutos (prueba de la marcha de 6 minutos, 6MWT). Luego de 26 semanas, los pacientes tratados con Aldurazyme demostraron una mejora de la CVF y 6MWT en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Las evaluaciones de la bioactividad consistieron en cambios del tamaño del hígado y concentración de GAG en orina. El tamaño del hígado y la concentración de GAG en orina disminuyeron en los pacientes tratados con Aldurazyme en comparación con los pacientes tratados con placebo.

En el estudio de Extensión Fase 3 a rótulo a la vista (ALID-006-01), los 45 pacientes que participaron en ALID-003-99 recibieron Aldurazyme con rótulo a la vista durante 182 semanas a dosis de 0,58 mg/kg (100 U/kg) semanalmente. Cuarenta de los 45 pacientes (89%) completaron el estudio. Los resultados del Estudio de Extensión Fase 3 demostraron que el tratamiento a largo plazo con Aldurazyme proveyó beneficios clínicos continuos a los pacientes.

Durante el Estudio de Extensión (ALID 006-01), pacientes que inicialmente recibieron placebo en el estudio doble ciego, recibieron Aldurazyme por un total de 182 semanas, mientras que los pacientes que recibieron Aldurazyme en el estudio doble ciego recibieron Aldurazyme por un total de 208 semanas de tratamiento. Después de 182 o 208 semanas de tratamiento con Aldurazyme en los grupos placebo/Aldurazyme y Aldurazyme/Aldurazyme, la CVF media porcentual prevista se estabilizó (-3,3 y -1,2%, respectivamente) y la distancia media 6MWT mejoró (19,4 y 39,2 metros, respectivamente). Durante la duración del estudio la media de flexión del hombro mejoró (18,3 y 13,1 grados, respectivamente). Los pacientes notificaron mejorías en las actividades de la vida diaria como evidenciado por una disminución clínicamente significativa (-0,28 y -0,43, respectivamente) en el Índice de Incapacidad CHAQ/HAQ. Se observó mejoría en el índice apnea/hipoapnea (-4,8 y -4,0 eventos/hora, respectivamente). De los 26 pacientes con volumen anormal del hígado a la línea de base, 22 (85%) alcanzaron un tamaño de hígado normal al final del estudio. Los niveles urinarios de GAG ($\mu\text{g}/\text{mg}$ de Creatinina) disminuyeron (-77,0 y -66,3%, respectivamente) y se mantuvieron, con ambos grupos alcanzando niveles bajos para el final del estudio (55,3 y 59,8 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de Creatinina, respectivamente). Globalmente, 15 de 45

Ref. CCDS Dic ' 11

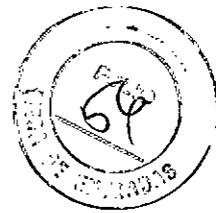
Revisión: 22 Septiembre 2014

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderada Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 6 de 15

57 9 1



genzyme

pacientes (33%) alcanzaron el rango normal para los niveles urinarios de GAG durante el período del estudio.

Se llevó a cabo un Estudio Abierto Fase 2 (ALID-014-02) en 20 pacientes menores de 5 años de edad al momento del reclutamiento (16 pacientes tenían la forma Hurler y 4 la forma Hurler-Scheie). Todos los pacientes recibieron Aldurazyme a 0,58 mg/kg (100 U/kg) semanalmente por 52 semanas, excepto por 4 pacientes a quienes se les aumentó la dosis a 1,16 mg/kg (200 U/kg) a partir de la Semana 26 debido a una reducción insuficiente del GAG urinario. Dieciocho de 20 pacientes (90%) completaron el estudio.

Todos los pacientes presentaban tamaño anormal del hígado a la línea de base. Después de 52 semanas de tratamiento, el tamaño del hígado se normalizó en 9 de 18 pacientes (50%) que completaron el estudio y disminuyó en el resto de los pacientes. Los niveles de GAG urinario disminuyeron rápidamente y se mantuvieron a niveles bajos (217,6 µg/mg de creatinina) a la Semana 52. El porcentaje medio de reducción del nivel urinario de GAG fue de 61,3%. La masa cardíaca ventricular izquierda disminuyó (mejoró) en 0,9 en el Z-score. Casi todos los pacientes que completaron el estudio (17/18, 94%) mejoraron en la evaluación médica global.

La eficacia de Aldurazyme también fue evaluada en un Estudio Abierto Fase 4 de Optimización de Dosis (ALID-017-03) en 32 pacientes evaluando 4 regímenes de dosis: 0,58 mg/kg (100 U/kg) semanalmente, 1,2 mg/kg (200 U/kg) semanalmente, 1,2 mg/kg (200 U/kg) cada 2 semanas, o 1,8 mg/kg (300 U/kg) cada 2 semanas. Los resultados del Estudio Fase 4 de Optimización de Dosis fueron en general similares a los del Fase 3 Doble Ciego. Las reducciones del nivel urinario de GAG y del volumen del hígado fueron similares en los 4 grupos, sin embargo, no hay evidencia que la eficacia clínica a largo plazo de esos regímenes de dosis sea equivalente.

Posología

El esquema terapéutico recomendado para Aldurazyme es de 0,58 mg/kg (100 U/kg) de peso corporal administrado una vez por semana como una infusión intravenosa en un período de 3-4 horas.

Se recomienda el tratamiento previo con antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes de comenzar la infusión (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO:**

Reacciones de hipersensibilidad/Riesgo de anafilaxia).

Modo de administración

El volumen total de la infusión se determina por el peso corporal del paciente y se debe administrar durante aproximadamente 3 a 4 horas. Los pacientes que pesan 20 kg o menos deben recibir un volumen total de 100 ml. Los pacientes que pesan 20 kg o más deben recibir un volumen total de 250 ml. La velocidad inicial de infusión, de 10 µg/kg/h, puede aumentarse gradualmente cada 15 minutos durante la primera hora, según la tolerancia del

Ref. CCDS Dic '11

Revisión: 22 Septiembre 2014

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

5792



genzyme

paciente, hasta lograr una velocidad máxima de infusión de 200 µg/kg/h. La velocidad máxima se mantiene luego por el resto de la infusión (de 2 a 3 horas).

La velocidad inicial de infusión de Aldurazyme de 2 U/kg/hora puede ser aumentada incrementalmente cada 15 minutos, en función de su tolerancia, hasta un máximo de 43 U/kg/hora. El volumen total de administración debe ser infundido en aproximadamente 3-4 horas.

En términos generales, la seguridad y eficacia del tratamiento de Aldurazyme en pacientes pediátricos, administrado a 0,58 mg/kg (100 U/kg) por semana, es consistente con las observadas en adultos.

La seguridad y eficacia de Aldurazyme en pacientes mayores de 65 años no ha sido establecida.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Condiciones especiales de manipulación

Cada frasco ampolla de Aldurazyme está destinado sólo para uso en dosis única. La solución concentrada para infusión debe diluirse con cloruro de sodio inyectable al 0,9 %, mediante técnicas asépticas. Se recomienda que la solución diluida de Aldurazyme sea administrada a pacientes utilizando un equipo de infusión equipado con un filtro en línea de 0,2 µm

Preparación de la Infusión de Aldurazyme (Técnicas Asépticas)

1. Determinar el número de frascos ampolla que se deben diluir en función del peso del paciente. Retirar la cantidad necesaria de frascos ampolla del refrigerador aproximadamente 20 minutos antes para que lleguen a temperatura ambiente.
2. Antes de la dilución, realizar una inspección visual en busca de partículas y de cambio de color. La solución debe ser ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido y libre de partículas visibles. No usar frascos ampollas con partículas o que muestren descoloración en la solución.
3. Determinar el volumen total de la infusión en función del peso corporal del paciente, ya sea 100 ml (si el peso es igual o menor de 20 kg) o de 250 ml (si el peso es mayor de 20 kg) de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para infusión.
4. Extraer y descartar de la bolsa de infusión un volumen de cloruro de sodio inyectable al 9 mg/ml (0,9%) igual al volumen de Aldurazyme a ser agregado.
5. Extraer el volumen requerido de los viales de Aldurazyme y combinar dichos volúmenes extraídos.
6. Agregar los volúmenes combinados al cloruro de sodio inyectable 9 mg/ml (0,9%) evitando agitar las soluciones.
7. Rotar suavemente la solución para infusión.

Ref. CCDS Dic '11

Revisión: 22 Septiembre 2014

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 8 de 15

5700



genzyme

- 8. Antes de usar la solución inspeccionarla visualmente en busca de material particulado. Sólo debe utilizarse si la solución es límpida e incolora, sin partículas visibles.

Cualquier producto que no se utilice o que se descarte debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

Aldurazyme no debe mezclarse con otros productos medicinales en la misma infusión. No se ha evaluado la compatibilidad de Aldurazyme en solución con otros productos.

SEGURIDAD

Contraindicaciones

Los riesgos y beneficios de re-administrar Aldurazyme luego de que ocurrieran reacciones anafilácticas o reacciones alérgicas severas, deben ser considerados por un profesional médico experimentado. Si se decide re-administrar el producto, debe ejercerse cuidado extremo, y contar con medidas de resucitación apropiadas (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Reacciones de hipersensibilidad/Riesgo de anafilaxia (ver RECUADRO DE ADVERTENCIA)

Pacientes tratados con Aldurazyme pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión. En los estudios clínicos, un paciente desarrolló una reacción anafiláctica severa aproximadamente 3 horas después de la iniciación de la infusión (a la Semana 62 de tratamiento) que consistió en urticaria y obstrucción de las vías aéreas. La resucitación requirió traqueotomía de emergencia. La obstrucción de las vías aéreas superiores relacionadas con MPS I puede haber contribuido a la severidad de la reacción. Adicionalmente, un paciente de 3 años severamente afectado, tratado con producto comercial, experimentó una reacción anafiláctica y un paro respiratorio.

La mayoría de las reacciones asociadas a la infusión (RAIs) pueden ser controladas disminuyendo la velocidad de infusión y/o tratamiento con antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales. Si ocurrieran reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas severas, debe discontinuarse inmediatamente la infusión de Aldurazyme e iniciarse un tratamiento adecuado.

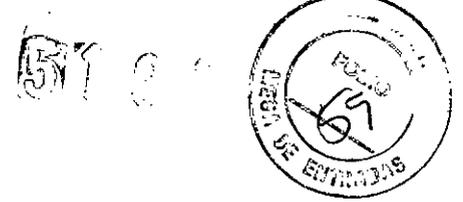
Un profesional médico experimentado en la patología deberá evaluar los riesgos y beneficios de volver a administrar Aldurazyme luego de una reacción de hipersensibilidad severa o de una reacción anafiláctica. Si el profesional a cargo del cuidado de la salud del paciente toma la decisión de re-administrar el producto, se deberá tener extremo cuidado, teniendo a disposición una sala de emergencia equipada como para realizar maniobras de resucitación

Ref. CCDS Dic ' 11

Revisión:22 Septiembre 2014

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



genzyme

cardiopulmonar. Debido al potencial riesgo de reacciones anafilácticas severas, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y ser tratados con Aldurazyme en un entorno médico en donde suministros de emergencia y medicamentos, incluyendo equipo de resucitación, estén disponibles.

Debido a la potencial ocurrencia de reacciones alérgicas severas, soporte médico apropiado debe estar fácilmente disponible mientras Aldurazyme es administrado. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica severa se debe interrumpirse inmediatamente la infusión e iniciar apropiado tratamiento, que puede incluir soporte ventilatorio, tratamiento con agonistas beta- adrenérgicos, epinefrina, y corticoesteroides endovenosos. Los estándares médicos para el tratamiento de la emergencia deben ser tomados en consideración.

General

Los pacientes con enfermedad aguda al momento de la infusión de Aldurazyme parecen estar en mayor riesgo de padecer reacciones relacionadas a la infusión. Debe darse especial consideración al estado clínico del paciente antes de la administración de Aldurazyme. Se recomienda enfáticamente que los pacientes reciban antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes de comenzar la infusión (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Si ocurriera una reacción, independientemente del pretratamiento, la disminución de la velocidad de infusión, la interrupción transitoria de la infusión y/o la administración de antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales, pueden mejorar los síntomas (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Ensayos de laboratorio útiles para el monitoreo de los pacientes

La evaluación de la bioactividad durante los estudios clínicos incluyó cambios en los niveles urinarios de glicosaminoglicanos (GAG), que demostraron disminuir en pacientes tratados con Aldurazyme comparados con los tratados con placebo.

Como observado en los estudios clínicos, es de esperar que los pacientes desarrollen anticuerpos al Aldurazyme. Se recomienda enfáticamente que los pacientes sean monitoreados por la formación de anticuerpos IgG.

Efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios con Aldurazyme sobre los efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada.

PRECAUCIONES

Interacciones

Interacciones Medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente las interacciones medicamentosas.

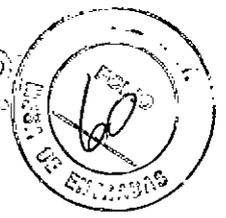
No se han realizado estudios de metabolismo *in vitro*.

Ref. CCDS Dic ' 11

Revisión: 22 Septiembre 2014

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A



genzyme

Medicamento/Alimentos

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente la interacción medicamento / alimentos.

Incompatibilidades farmacéuticas

En ausencia de estudios de compatibilidad, Aldurazyme no debe ser mezclado con otros productos en la misma infusión.

Ensayos de laboratorio para el producto

No se especifica ninguno.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de Aldurazyme.

Los estudios de reproducción en ratas no han demostrado deterioro de la fertilidad (ver **PRECAUCIONES: Embarazo**).

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en ratas macho y hembra que no revelaron evidencias de deterioro de la fertilidad ni de perjuicio al feto a causa de Aldurazyme. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, Aldurazyme debe usarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Labor de parto y Partición

Nada especificado.

Lactancia

No se sabe si Aldurazyme se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, deben tomarse las precauciones necesarias si se administra Aldurazyme a una mujer en período de lactancia

Uso Pediátrico

En general, la seguridad y eficacia del tratamiento de Aldurazyme administrado a 0,58 mg/kg (100 U/kg) cada semana en pacientes pediátricos es consistente con las observadas en adultos.

Uso Geriátrico

La seguridad y eficacia de Aldurazyme en pacientes mayores de 65 años no ha sido establecida.

Ref. CCDS Dic '11

Revisión: 22 Septiembre 2014

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



Información para Pacientes

Se debe informar a los pacientes que se ha establecido un registro internacional de pacientes con MPS I con el fin recopilar datos clínicos en todo el mundo, en un esfuerzo para ayudar a los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento o el diagnóstico de MPS I a comprender mejor esta enfermedad y su tratamiento. Se debe alentar a los pacientes a participar y a la vez informarles que su participación podría implicar un seguimiento a largo plazo. Se puede hallar información sobre el programa de registro en la página Web www.MPSIregistry.com o enviando un correo electrónico a registryargentina@genzyme.com, o llamando al departamento Médico de Genzyme de Argentina SA al 4708-6900.

REACCIONES ADVERSAS

(ver **RECUADRO DE ADVERTENCIA** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO: Reacciones de hipersensibilidad/Riesgo de anafilaxia**).

Reacciones Adversas al Medicamento

En el Estudio Fase 3 doble ciego, controlado por placebo y de extensión a rótulo a la vista, de 45 pacientes que recibieron tratamiento con Aldurazyme hasta por 208 semanas, las reacciones adversas (RAs) más frecuentes reportadas se listan en la siguiente **Tabla 1**.

Tabla 1: RAs más frecuentes en los estudios fase 3 doble ciego controlado con placebo y el de extensión a rótulo a la vista

Clase de sistema de órganos	Descripción del evento (término MedDRA preferido)	Pacientes N= 45 (porcentaje)
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	5 (11%)
Desórdenes gastrointestinales	Náusea	5 (11%)
	Vómitos	4 (9%)
	Dolor abdominal	3 (7%)
	Diarrea	2 (4%)
Desórdenes de los tejidos musculoesqueléticos y conectivos	Artralgia	7 (16%)
Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	8 (18%)
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	Rash	11 (24%)
	Prurito	3 (7%)
	Urticaria	2 (4%)

Ref. CCDS Dic ' 11

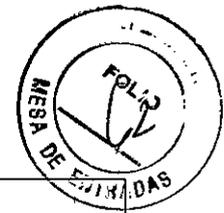
Revisión: 22 Septiembre 2014

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 12 de 15

0002



genzyme

Desórdenes vasculares	Rubor	7 (16%)
	Hipertensión	2 (4%)

En un Estudio con rótulo a la vista en 20 pacientes de 5 años de edad o menores tratados durante hasta por 52 semanas, las RAs informadas más comúnmente (>1 pt/5%) fueron: pirexia (35%), escalofríos (20%), y taquicardia, aumento de la presión arterial, disminución de la saturación de oxígeno (10% cada una). Además, las RAs informadas más frecuentemente en el estudio Fase 1/2 con rótulo a la vista sobre 10 pacientes tratados hasta por 3 años, incluyeron angioedema, que ocurrió en 3 de cada 10 pacientes.

La mayoría de los eventos adversos relacionados en los estudios clínicos fueron reacciones asociadas a la infusión (RAIs) de severidad de leve a moderada. Las RAIs fueron reportadas en 24 de 45 pacientes (53%) durante el tratamiento con Aldurazyme en los estudios Fase 3, y 7 de 20 pacientes (35%) en el estudio Fase 2. Con el tiempo la frecuencia disminuyó. La mayoría de las RAIs, que requirieron intervención fueron manejadas disminuyendo la velocidad de infusión, interrumpiendo temporariamente la infusión, y/o administrando antipiréticos y/o antihistamínicos.

En los estudios Fase 3 las RAIs más frecuentemente reportadas fueron salpullido, rubor, dolor de cabeza, pirexia, dolor abdominal, diarrea, náusea y vómitos, y en el estudio de Fase 2 fueron pirexia, escalofríos, aumento de la presión sanguínea, saturación de oxígeno disminuida y taquicardia. En general, las IARs reportados en el período post-comercialización fueron similares en naturaleza a aquellos observados en los estudios clínicos.

Se realizó un estudio Fase 4 de 26 semanas en 33 pacientes con MPS I para evaluar la farmacodinamia y la seguridad de la dosis de rótulo de 0,58 mg/kg (100 U/kg) por semana y tres regímenes diferentes de Aldurazyme: 1,2 mg/kg (200 U/kg) semanalmente; 1,2 mg/kg (200 U/kg) cada 2 semanas, o 1,8 mg/kg (300 U/kg) cada 2 semanas. El grupo de la dosis de acuerdo al rótulo presentó el menor número de pacientes que experimentaron RADs y RAIs, aunque el número de pacientes con RADs y RAIs fue similar a través de todos los grupos de dosis. En general, el tipo de RAIs fue similar a aquellos observados en los otros estudios clínicos.

Reacciones adversas serias a la droga

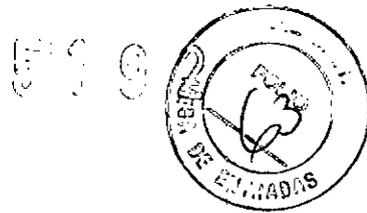
En el estudio Fase 3 de extensión, con rótulo a la vista, un único paciente con una obstrucción preexistente de las vías aéreas experimentó una reacción anafiláctica severa 3 horas después del comienzo de la infusión (a la Semana 62 de tratamiento), consistente en urticaria y obstrucción de las vías aéreas. La resucitación requirió traqueotomía de emergencia. Este paciente resultó ser IgE positivo. Además, un paciente de 3 años,

Ref. CCDS Dic '11

Revisión:22 Septiembre 2014

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S A

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



genzyme

severamente afectado, tratado con producto comercial experimentó una reacción anafiláctica y paro respiratorio. Ambos pacientes discontinuaron el tratamiento con Aldurazyme.

Reacciones adversas a la droga post-comercialización

Adicionalmente a las reacciones asociadas a la infusión de Aldurazyme informadas en los estudios clínicos, las siguientes reacciones fueron reportadas durante el uso post-comercial: tos, disnea, saturación de oxígeno disminuida/hipoxia, , taquipnea, cianosis y manifestaciones de angioedema tales como edema facial y edema laríngeo. Reacciones adversas a la droga adicionales han incluido reportes de serio broncoespasmo asociado a la infusión que requirió tratamiento con epinefrina, corticosteroides y/o oxigenoterapia. Algunos pacientes fueron re-expuestos a Aldurazyme exitosamente.

Otras reacciones a la infusión reportadas en pacientes durante el uso post-comercial incluyen: palidez, fatiga, eritema, edema periférico, parestesia, sensación de calor, y sensación de frío.

Hubo un pequeño número de reportes de extravasación en pacientes tratados con Aldurazyme. No hubo reportes de necrosis tisular asociada con la extravasación.

Inmunogenia

Durante los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes tratados con Aldurazyme desarrollaron anticuerpos IgG a Aldurazyme. La presencia de niveles de IgG elevados ha sido asociada a la reducción variable de los GAG urinarios. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos a Aldurazyme, así como el potencial de una neutralización *in vitro* del producto.

Globalmente, un pequeño número de pacientes resultaron positivos para IgE, uno de los cuales experimentó una reacción anafiláctica severa con urticaria y obstrucción de las vías aéreas. Estos pacientes IgE positivos discontinuaron el tratamiento con Aldurazyme. La detección de anticuerpos IgE fue raramente informada durante los estudios clínicos y su significado no ha sido establecido.

Sobredosis

No se tiene experiencia con sobredosis de Aldurazyme.

En caso de administración accidental y de considerarlo el profesional médico necesario, consultar a los siguientes centros especializados: Centro de Intoxicaciones del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, teléfono (011) 4962-6666, Hospital de Niños Pedro Elizalde, teléfono (011) 4300-2115, Hospital Posadas, teléfono (011) 4658-7777.

ABUSO Y DEPENDENCIA

No ha habido informes de abuso o dependencia a Aldurazyme por pacientes.

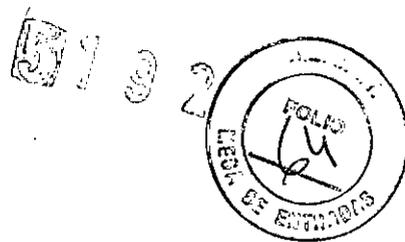
Ref. CCDS Dic '11

Revisión: 22 Septiembre 2014

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

genzyme



CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Aldurazyme debe conservarse en refrigeración a una temperatura de 2 a 8 °C. No usar Aldurazyme después de la fecha de caducidad que figura en el frasco ampolla. Este producto no contiene conservantes.

Dosis disponibles

Cada frasco ampolla de Aldurazyme contiene 2,9 mg de laronidasa (500 Unidades). 1 ml contiene 100 Unidades (0,58 mg) de laronidasa.

CONTENIDO Y COMPOSICIÓN DEL ENVASE

Aldurazyme se suministra como una solución estéril, apirógena, incolora a amarillo clara, transparente a ligeramente opalescente en viales de vidrio transparente de tipo I se 5 ml. El cierre consiste de un tapón de butilo siliconado y un sello de aluminio con tapa de plástico "flip-off".

Vida Útil después de Dilución

La solución diluida debe usarse inmediatamente. Si el uso inmediato no fuese posible, la solución diluida debe conservarse refrigerada de 2 a 8 °C por un período no superior a las 36 horas contando del momento de su preparación. No se recomienda conservar la solución diluida a temperatura ambiente.

Manténgase fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal aprobada por el Ministerio de Salud Nº 52.761

ALDURAZYME es una marca registrada de BioMarin/Genzyme LLC.

Elaborado por:

BioMarin Pharmaceutical Inc.
46 Galli Drive, Novato,
CA 94949, EE.UU.
Número de licencia en los Estados Unidos: 1649
Industria Estadounidense

Importado y Distribuido por:

Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),

Ref. CCDS Dic '11

Revisión: 22 Septiembre 2014

CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 15 de 15

genzyme

Boulogne, Buenos Aires - Argentina
Tel: 011-4708-6900
e-mail: genzymear@genzyme.com
Dir. Téc. Lilliana Otero, Farmacéutica




CYNTHIA TESTOLIN
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A

Ref. CCDS Dic '11

Revisión: 22 Septiembre 2014




Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Página 16 de 15