



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000750-22-1

VISTO el EX-1-47-2002-000750-22-1 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 autorización de nuevos prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ALDURAZYME®/LARONIDASA, forma farmacéutica: Solución inyectable, autorizada por el Certificado N° 52.761.

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

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a GENZYME DE ARGENTINA S.A. los nuevos prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ALDURAZYME®/LARONIDASA, forma farmacéutica: Solución inyectable, autorizada por el Certificado N° 52.761, que constan como documentos IF-2023-34993956-APN-DECBR#ANMAT; IF-2023-34993788-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.761, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-1-47-2002-000750-22-1

ml

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.06.09 14:15:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.09 14:15:34 -03:00

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**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 (MPSI) 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 (ABC₀) 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

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 dispó 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 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, Vd, 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 hembra 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 generales, no hubo hallazgos relacionados al tratamiento de toxicidad aguda en rata y perros a dosis aproximadamente 1,7 y 10 veces, respectivamente, la dosis recomendada en humanos de 100 U/kg (0,58 mg/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 vio significativamente reducida en los DG 10 a 12 y los pesos corpóreos 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 corpóreos y el consumo de alimento no fueron afectados a la dosis de 0,036 mg/kg.

Estudios clínicos

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-Scheie y 7 la forma Scheie. 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 la 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 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 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 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 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.
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

Hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula cualicuantitativa que también se ha producido luego de una readministración (Ver secciones Advertencias, Precauciones y Reacciones adversas).

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 (incluyendo anafilaxis). Algunas de estas reacciones fueron potencialmente mortales e incluyeron insuficiencia respiratoria, dificultad respiratoria, estridor, taquipnea, broncoespasmo, trastorno obstructivo de las vías respiratorias, hipoxia, hipotensión, bradicardia y urticaria.

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 readministrar el producto, se deberá tener extremo cuidado, teniendo a disposición una sala de emergencia equipada como para realizar maniobras de resucitación 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.

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.

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*.

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 Parición

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.

Fertilidad No hay datos clínicos sobre los efectos de laronidasa en la fertilidad. Los datos preclínicos no revelaron ningún hallazgo adverso significativo (ver Sección Propiedades

Farmacológicas)

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.

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 etiqueta abierta

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

En un Estudio de etiqueta abierta 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 sarpullido, 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.

Las reacciones generales en el lugar de la infusión con la administración de laronidasa son muy comunes. Durante los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, las reacciones en el lugar de la infusión/inyección incluyeron: extravasación, hinchazón, dolor, eritema, edema, malestar, urticaria, palidez, mácula y calor.

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 con el 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, 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, insuficiencia respiratoria, anticuerpo específico del fármaco, anticuerpos neutralizantes, hipersensibilidad, bradicardia 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

.

Signos y síntomas

La administración inadecuada de laronidasa (sobredosis y/o tasa de infusión superior a la recomendada) puede estar asociada con reacciones adversas al medicamento. Una administración excesivamente rápida de laronidasa puede provocar náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, mareos y disnea.

Manejo

Si aparecen signos o síntomas asociados con una sobredosis o una velocidad de infusión superior a la recomendada, la infusión debe interrumpirse inmediatamente. Si es médicamente apropiado, se puede indicar una intervención adicional.

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.

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 de 5 ml. El cierre consiste en 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 N° 52.761

ALDURAZYME es una marca registrada de BioMarin/Genzyme LLC.

Elaborado por:

BioMarin Pharmaceutical Inc. 45 Galli Drive, Novato,
CA, EE.UU.
Industria Estadounidense

Importado y Distribuido por:

Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),
Boulogne, Buenos Aires - Argentina
Tel: 011-4732-5000
e-mail: www.sanofi.com.ar
Dir. Téc. M. Pilar Barrera, Farmacéutica

“Patient Support & Services es un programa de soporte a pacientes de Genzyme de Argentina S.A. dirigido a quienes han recibido prescripción médica de Aldurazyme por parte de su médico tratante y al que los pacientes adhieren voluntariamente. Este Programa tiene como finalidad brindar acompañamiento a los pacientes en su enfermedad y tratamiento; poner a su disposición y alcance material educativo para su autocuidado; y agregar valor para lograr una adecuada adherencia a su tratamiento con el fin de mejorar su calidad de vida”.

Contáctanos a través de la siguiente dirección de mail: soportepacientes@sanofi.com

REFERENCIA

Laronidase-CCDS V7-LRC08-Sep-2022

REVISIÓN LOCAL

27/10/2022



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000750-22-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.30 11:25:46 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.30 11:25:47 -03:00

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**ALDURAZYME®****LARONIDASA**

Solución sólo para infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada.

Industria Estadounidense

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Aldurazyme y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Aldurazyme
3. Cómo se administra Aldurazyme
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Aldurazyme
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Aldurazyme y para qué se utiliza

Aldurazyme se usa para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de MPS I (mucopolisacaridosis I). Se administra para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad.

Las personas con la enfermedad de MPS I tienen un nivel bajo o no tienen la enzima denominada α -Liduronidasa que degrada sustancias específicas (glucosaminoglicanos) en el organismo.

Como consecuencia, estas sustancias no son degradadas ni procesadas por el organismo como deberían. Se acumulan en muchos tejidos del cuerpo, lo que causa los síntomas de la MPS I.

Aldurazyme es una enzima artificial denominada laronidasa, que puede sustituir a la enzima natural ausente en la enfermedad de MPS I.

2. Qué necesita saber antes de recibir Aldurazyme

No use Aldurazyme:

Ha tenido reacciones alérgicas graves (hipersensibilidad) a laronidasa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento y estas reacciones volvieron a ocurrir después de suspender y readministrar el medicamento.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico o farmacéutico inmediatamente si el tratamiento con Aldurazyme causa: reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia (una reacción alérgica grave): consulte los efectos secundarios. Algunas de estas reacciones pueden poner en peligro la vida. Los síntomas pueden incluir insuficiencia/dificultad respiratoria (incapacidad de los pulmones para funcionar correctamente), estridor (sonido respiratorio agudo) y otros trastornos debido a la obstrucción de las vías respiratorias, respiración rápida, contracción excesiva de los músculos de las vías respiratorias que dificulta la respiración (broncoespasmo), falta de oxígeno en los tejidos del cuerpo (hipoxia), presión arterial baja, ritmo cardíaco lento o sarpullido con picazón (urticaria).

Consulte a su médico antes de empezar a usar Aldurazyme. Si recibe tratamiento con Aldurazyme puede desarrollar reacciones asociadas con la perfusión. Una reacción asociada con la perfusión es cualquier efecto adverso que ocurre durante o hasta el final del día de la perfusión (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”). Algunas de estas reacciones pueden ser graves. Si usted experimenta una de estas reacciones, **debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico.**

Si se producen estas reacciones, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Aldurazyme y su médico iniciará el tratamiento médico apropiado.

Estas reacciones pueden ser especialmente graves si tiene una obstrucción de las vías respiratorias (dificultad para respirar) preexistente asociada a la MPS I.

Es posible que se le administre tratamiento médico adicional, como antihistamínicos y paracetamol, para ayudarle a prevenir las reacciones de tipo alérgico.

Uso de Aldurazyme con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando medicamentos que contengan cloroquina o procaína debido al posible riesgo de disminución de la acción de Aldurazyme. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No hay experiencia suficiente sobre el uso de Aldurazyme en mujeres embarazadas. No se le debe administrar Aldurazyme durante el embarazo a menos que sea totalmente necesario. Se desconoce si Aldurazyme se excreta en la leche materna. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Aldurazyme.

No hay información disponible acerca los efectos de Aldurazyme en la fertilidad.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Niños y adolescentes

Si recibe más Aldurazyme de lo necesario:

Si la dosis de Aldurazyme administrada es demasiado alta o la infusión es demasiado rápida, pueden ocurrir reacciones adversas al medicamento. Recibir una infusión excesivamente rápida de Aldurazyme puede causar náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, mareos y disnea. En tales situaciones, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente. Su médico decidirá si se requiere una intervención adicional.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Aldurazyme contiene sodio.** Este medicamento contiene 30 mg de sodio (componente principal de la sal de

mesa/para cocinar) por vial. Esto equivale al 1,5% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar Aldurazyme

Instrucciones de uso – dilución y administración:

El concentrado para solución para perfusión debe diluirse antes de la administración y es de uso intravenoso (ver la información para médicos o profesionales del sector sanitario).

La administración de Aldurazyme deberá llevarse a cabo en un entorno clínico adecuado donde se disponga del equipo de reanimación adecuado 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 mediante perfusión intravenosa. La velocidad de perfusión inicial de 2 U/kg/h podrá aumentarse gradualmente cada 15 minutos, si se tolera, hasta un máximo de 43 U/kg/h. El volumen total de la administración deberá administrarse en aproximadamente 3-4 horas. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Si olvidó que le administrasen una perfusión de Aldurazyme

Si olvidó que le administrasen una perfusión de Aldurazyme, por favor, póngase en contacto con su médico.

Si se le administra más Aldurazyme del que debiera

No se ha comunicado ningún caso de sobredosis de Aldurazyme. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos se observaron principalmente mientras a los pacientes se le administraba el medicamento o poco después (reacciones asociadas con la perfusión). Debe **ponerse en contacto con su médico inmediatamente** si experimenta cualquier reacción como: derrame del fármaco al tejido circundante en el lugar de la inyección, lo que puede causar hinchazón o

enrojecimiento; dolor, sarpullido, acumulación de líquido, malestar, sarpullido con picazón, color pálido de la piel, decoloración de la piel y sensación de calor.

El número de estas reacciones disminuía cuanto más tiempo estaban los pacientes en tratamiento con Aldurazyme. La mayoría de estas reacciones eran de una intensidad de leve a moderada. Sin embargo, se ha observado una reacción alérgica sistémica severa (reacción anafiláctica) en los pacientes durante o hasta 3 horas después de las perfusiones de Aldurazyme. Algunos de los síntomas de esa reacción alérgica severa suponían una amenaza para la vida e incluían dificultad extrema para respirar, hinchazón de garganta, presión arterial baja y bajo nivel de oxígeno en el cuerpo. Unos cuantos pacientes que presentaran antecedentes de afectación de vías respiratorias superiores y pulmonar asociada a MPS I grave experimentaron reacciones graves como broncoespasmos (estrechamiento de las vías respiratorias), paro respiratorio e hinchazón de la cara. No se conoce la frecuencia del broncoespasmo y paro respiratorio. La frecuencia de la reacción alérgica severa (reacción anafiláctica) y la hinchazón de la cara se considera frecuente y puede afectar hasta 1 de cada 10 personas.

Entre los síntomas muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) que no fueron graves se incluyen dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, erupción cutánea, enfermedad articular, dolor articular, dolor de espalda, dolor en brazos o piernas, rubefacción, fiebre, escalofríos, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión sanguínea y reacción en el sitio de perfusión.

Entre otros efectos adversos se incluyen los siguientes:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- aumento de la temperatura corporal
- hormigueo
- mareo
- tos
- dificultad para respirar
- vómitos
- diarrea
- hinchazón del cuello
- ronchas

- picazón
- pérdida de cabello
- sudor frío, sudoración excesiva
- dolor muscular
- palidez
- manos o pies fríos
- sensación de calor, sensación de frío
- fatiga
- síndrome pseudogripal
- inquietud
- aumento de la presión sanguínea

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- color azulado de la piel (debido a niveles bajos de oxígeno en la sangre)
- respiración acelerada
- enrojecimiento de la piel
- distribución del medicamento en el tejido alrededor del lugar de la inyección, lo que puede causar inflamación y enrojecimiento.
- hinchazón de brazos y/o piernas

Se informaron los siguientes efectos adversos después de que se aprobó el medicamento:

- insuficiencia respiratoria, incapacidad de los pulmones para funcionar correctamente.
- anticuerpos, proteínas sanguíneas producidas en respuesta a un medicamento.
- anticuerpo que neutraliza el efecto de la medicina.
- reacciones alérgicas como hipersensibilidad.
- frecuencia cardíaca anormalmente lenta.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4. Conservación de Aldurazyme

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad/vencimiento que aparece en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad/vencimiento es el último día del mes que se indica.

Viales sin abrir:

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

5. Contenido del envase e información adicional

Composición de Aldurazyme

- El principio activo es laronidasa. Un ml de la solución del vial contiene 100 U de laronidasa.

Cada vial de 5 ml contiene 500 U de laronidasa

- Los demás componentes son cloruro sódico, fosfato sódico monobásico monohidrato, fosfato sódico dibásico heptahidrato, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Aldurazyme se presenta como un concentrado para solución para perfusión. Es una solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a amarilla pálida. Tamaño de los envases: 1, 10 y 25 viales por caja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Sobredosis

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.

Elaborado por:

BioMarin Pharmaceutical Inc. 45 Galli Drive, Novato,
CA, EE.UU.
Industria Estadounidense

Importado y Distribuido por:

Genzyme de Argentina S.A.

Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),

Boulogne, Buenos Aires, Argentina Tel:

(011) 4732-5000 www.sanofi.com.ar

Dir. Técnica: M. Pilar Barrera, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, certificado N° 52.761.

ALDURAZYME es una marca registrada de BioMarin/Genzyme LLC.

“Patient Support & Services, PSP es un programa de soporte a pacientes de Genzyme de Argentina S.A. dirigido a quienes han recibido prescripción médica de Aldurazyme por parte de su médico tratante y al que los pacientes adhieren voluntariamente. Este Programa tiene como finalidad brindar acompañamiento a los pacientes en su enfermedad y tratamiento; poner a su disposición y alcance material educativo para su autocuidado; y agregar valor para lograr una adecuada adherencia a su tratamiento con el fin de mejorar su calidad de vida”.

Contáctanos a través de la siguiente dirección de mail: soportepacientes@sanofi.com

REFERENCIA

Laronidase-CCDS V7-LRC08-Sep-2022

REVISIÓN LOCAL

27/10/2022



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000750-22-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.30 11:25:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.30 11:25:35 -03:00