

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aldurazyme 100 U/mL concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL contiene 100 U (circa 0,58 mg) di laronidasi.
Ciascun flaconcino da 5 mL contiene 500 U di laronidasi.

L'unità di attività (U) è definita come l'idrolisi di una micromole di substrato (4-MUI) al minuto.

La laronidasi è una forma ricombinante della α -L-iduronidasi umana ed è prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante, attraverso l'uso di colture cellulari di ovaio di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary* - CHO).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ciascun flaconcino da 5 mL contiene 1,29 mmol di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Una soluzione da limpida a leggermente opalescente, e da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aldurazyme è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di Mucopolisaccaridosi I (MPS I; deficit di α -L-iduronidasi), per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche della patologia (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Aldurazyme deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico con esperienza nella gestione dei pazienti affetti da MPS I o da altre patologie metaboliche ereditarie. La somministrazione di Aldurazyme deve essere effettuata in ambiente clinico idoneo in cui siano immediatamente disponibili attrezzature di rianimazione per la gestione di emergenze mediche.

Posologia

Il regime posologico raccomandato di Aldurazyme è 100 U/kg di peso corporeo, somministrato una volta la settimana.

Popolazione pediatrica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per la popolazione pediatrica.

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di Aldurazyme nei pazienti di oltre 65 anni di età non sono state stabilite. Pertanto, per tali pazienti non è possibile avanzare alcuna raccomandazione posologica.

Insufficienza renale ed epatica

La sicurezza e l'efficacia di Aldurazyme non sono state valutate in pazienti con insufficienza renale o epatica. Pertanto, per tali pazienti non è possibile avanzare alcuna raccomandazione posologica.

Modo di somministrazione

Aldurazyme deve essere somministrato per infusione endovenosa.

L'iniziale velocità di infusione di 2 U/kg/ora può essere aumentata gradualmente ogni quindici minuti, se tollerato, fino a un massimo di 43 U/kg/ora. Il volume totale dell'infusione deve essere somministrato in 3-4 ore circa. Per informazioni sul pretrattamento vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Infusione domiciliare

Per i pazienti che tollerano bene le infusioni e non presentano anamnesi di reazioni associate all'infusione (*Infusion-associated reactions* - IAR) moderate o severe per alcuni mesi, può essere presa in considerazione la possibilità di eseguire l'infusione di Aldurazyme a domicilio. La decisione di passare all'infusione domiciliare per il paziente deve essere presa dopo la valutazione e in base alla raccomandazione da parte del medico curante.

L'infrastruttura, le risorse e le procedure di infusione domiciliare, compresa la formazione, devono essere stabilite e disponibili per l'operatore sanitario. L'infusione domiciliare deve essere supervisionata da un operatore sanitario che deve essere sempre disponibile durante l'infusione domiciliare e per un periodo di tempo predefinito dopo l'infusione. Prima dell'inizio dell'infusione domiciliare, il medico curante e/o l'infermiere devono fornire informazioni appropriate al paziente e/o alla persona che si prende cura del paziente (*caregiver*).

La dose e la velocità di infusione devono rimanere costanti mentre si è a casa e non devono essere modificate senza la supervisione di un operatore sanitario.

Se il paziente manifesta reazioni avverse durante l'infusione domiciliare, il processo di infusione deve essere interrotto immediatamente e deve essere avviato un trattamento medico appropriato (vedere paragrafo 4.4). Potrebbe essere necessario che le infusioni successive vengano eseguite in ospedale o in un contesto appropriato di assistenza ambulatoriale fino a quando non si manifesti più alcuna reazione avversa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità severa (ad es. reazione anafilattica) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni di ipersensibilità (inclusa anafilassi)

Reazioni di ipersensibilità, inclusa l'anafilassi sono state riportate in pazienti trattati con Aldurazyme (vedere paragrafo 4.8). Alcune di queste reazioni erano pericolose per la vita e includevano insufficienza/difficoltà respiratoria, stridore, malattia ostruttiva delle vie aeree, ipossia, ipotensione, bradicardia e orticaria.

Quando viene somministrato Aldurazyme, è necessario poter disporre tempestivamente di idonee misure di supporto medico, incluse apparecchiature di rianimazione cardiopolmonare.

Se si verificano anafilassi o altre reazioni severe di ipersensibilità, l'infusione di Aldurazyme deve essere interrotta immediatamente. Si deve usare cautela se si sta prendendo in considerazione l'uso di adrenalina in pazienti con MPS I a causa dell'aumentata prevalenza della malattia coronarica in questi

pazienti. Nei pazienti con ipersensibilità severa, può essere presa in considerazione la procedura di desensibilizzazione ad Aldurazyme. Se si decide di somministrare nuovamente il prodotto, è necessario prestare estrema attenzione, con adeguate misure di rianimazione disponibili.

Se si verificano reazioni di ipersensibilità lievi o moderate, la velocità di infusione può essere rallentata o l'infusione può essere temporaneamente interrotta.

Se il paziente tollera l'infusione, è possibile aumentare la dose, fino a giungere alla dose approvata

Reazioni associate all'infusione (IAR)

Reazioni associate all'infusione (IAR), definite come qualsiasi evento avverso connesso che si verifica nel corso dell'infusione oppure durante il giorno di infusione, sono state riportate in pazienti trattati con Aldurazyme (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con una sottostante patologia acuta al momento dell'infusione di Aldurazyme sembrano soggetti a un rischio maggiore di IAR. È necessario valutare attentamente lo stato clinico del paziente prima di somministrare Aldurazyme.

Nella prima somministrazione di Aldurazyme o al momento della ripresa del trattamento in seguito ad interruzione, si consiglia il pretrattamento dei pazienti (con antistaminici e/o antipiretici) circa 60 minuti prima dell'inizio dell'infusione, per minimizzare la potenziale insorgenza di IAR. Se indicato clinicamente, considerare la somministrazione di medicinali di pretrattamento anche nelle successive infusioni di Aldurazyme. Poiché esistono pochi dati sulla ripresa del trattamento in seguito ad interruzione prolungata, dopo l'interruzione adottare le dovute precauzioni a causa dell'aumentato rischio teorico di reazione di ipersensibilità.

Sono state segnalate severe IAR in pazienti con preesistente compromissione severa delle vie aeree superiori, pertanto questa tipologia di pazienti deve continuare ad essere attentamente controllata. Inoltre, questi pazienti devono ricevere l'infusione di Aldurazyme solo in un ambiente ospedaliero adeguato, dove è prontamente disponibile l'attrezzatura per la rianimazione e la gestione di emergenze mediche.

In caso di una singola reazione severa associata all'infusione, interrompere l'infusione fino alla scomparsa dei sintomi e prendere in considerazione un trattamento sintomatico (per esempio con antistaminici e antipiretici/antinfiammatori). Dopo una reazione severa connessa all'infusione devono essere valutati rischi e benefici di una nuova somministrazione. L'infusione potrà essere ripresa con una riduzione della velocità d'infusione a 1/2 – 1/4 della velocità a cui si è verificata la reazione.

In caso di IAR moderata ricorrente o di ripresa del trattamento dopo una IAR severa singola, instaurare un pretrattamento (antistaminici e antipiretici/antinfiammatori e/o corticosteroidi) ed una riduzione della velocità d'infusione a 1/2 – 1/4 della velocità a cui si è verificata la reazione precedente.

In caso di IAR da lieve a moderata, prendere in considerazione un trattamento sintomatico (per esempio con antistaminici e antipiretici/antinfiammatori) e/o una riduzione della velocità d'infusione ad un valore pari alla metà della velocità a cui si è verificata la reazione.

Se il paziente tollera l'infusione è possibile aumentare la dose, fino a giungere alla dose approvata

Immunogenicità

Sulla base dello studio clinico di Fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ci si aspetta che quasi tutti i pazienti sviluppino anticorpi IgG anti-laronidasi, generalmente entro 3 mesi dall'inizio del trattamento.

Come per qualsiasi medicinale proteico endovenoso, sono possibili severe reazioni di ipersensibilità di tipo allergico.

IAR e le reazioni di ipersensibilità possono verificarsi indipendentemente dallo sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ADA).

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi o sintomi di IAR devono essere trattati con cautela durante la somministrazione di Aldurazyme (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

I pazienti trattati con Aldurazyme vanno tenuti strettamente sotto controllo e tutte le reazioni associate all'infusione, le reazioni ritardate ed eventuali reazioni immunologiche vanno segnalate. Lo stato anticorpale, tra cui IgG, IgE, anticorpi neutralizzanti per l'attività enzimatica o la ricaptazione enzimatica, deve essere regolarmente monitorato e segnalato.

Negli studi clinici, le reazioni associate all'infusione sono state solitamente controllate rallentando la velocità d'infusione e (pre)trattando il paziente con antistaminici e/o con antipiretici (paracetamolo oppure ibuprofene), consentendo in tal modo al paziente di proseguire il trattamento.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 30 mg di sodio per flaconcino, equivalente a 1,5 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto, ed è somministrato mediante soluzione endovenosa di cloruro di sodio 0,9 % (vedere paragrafo 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Da un punto di vista metabolico, è improbabile che la laronidasi possa andare soggetta ad interazioni mediate dal Citocromo P450.

Non somministrare Aldurazyme simultaneamente alla cloroquina o alla procaina, per via del potenziale rischio d'interferenza con la captazione intracellulare della laronidasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Aldurazyme in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, Aldurazyme non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

È possibile che la laronidasi venga secreta nel latte materno. A causa dell'assenza di dati circa i neonati esposti alla laronidasi attraverso il latte materno, si consiglia di interrompere l'allattamento durante il trattamento con Aldurazyme.

Fertilità

Non vi sono dati clinici sugli effetti di laronidasi sulla fertilità. I dati preclinici non mostrano alcun effetto avverso significativo (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Negli studi clinici, la maggioranza degli eventi avversi correlati è stata classificata come reazioni associate all'infusione (IAR), evidenziate nel 53 % dei pazienti nello studio di Fase 3 (trattati per un massimo di 4 anni) e nel 35 % dei pazienti nello studio nei minori di 5 anni (fino a 1 anno di trattamento). Alcune delle IAR erano severe. Nel tempo, il numero di tali reazioni è diminuito. Le reazioni avverse (ADR) più frequenti sono state: cefalea, nausea, dolore addominale, eruzione cutanea, artralgia, mal di schiena, dolore agli arti, vampate, ipertensione, reazioni nella sede di somministrazione, aumento della pressione arteriosa, calo della saturazione di ossigeno, tachicardia e brividi.

L'esperienza post marketing ha rilevato le seguenti reazioni associate all'infusione: cianosi, ipossia, tachipnea, ipertensione, vomito, brividi ed eritema; in alcuni casi le reazioni erano severe.

Tabella delle reazioni avverse

Le ADR ad Aldurazyme riferite durante lo studio di Fase 3 e la sua estensione in un totale di 45 pazienti di età pari o superiore a 5 anni, trattati per un massimo di 4 anni, sono elencate nella tabella usando le seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), molto raro ($<1/10000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). A causa della popolazione ridotta di pazienti, una ADR riportata in un unico paziente è stata classificata come comune.

Classificazione sistemica organica MedDRA	Molto comune	Comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		reazione anafilattica	ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		irrequietezza	
Patologie del sistema nervoso	cefalea	parestesia, capogiro	
Patologie cardiache		tachicardia	bradicardia
Patologie vascolari	rossore	ipotensione, pallore, sensazione di freddo alle estremità	ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Sofferenza respiratoria, dispnea, tosse	cianosi, ipossia, tachipnea, broncospasmo, arresto respiratorio, edema della laringe, insufficienza respiratoria, gonfiore faringeo, stridore, patologia ostruttiva delle vie aeree
Patologie gastrointestinali	nausea, dolore addominale	vomito, diarrea	Gonfiore delle labbra, gonfiore della lingua
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	angioedema, gonfiore in viso, orticaria, prurito, sudori freddi, alopecia, iperidrosi	eritema, edema facciale,
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artropatia, artralgia, dolore dorsale, dolore a un arto	dolore muscoloscheletrico	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di	ipertensione, reazione in sede di infusione*	brividi, sensazione di calore, sensazione di freddo, stanchezza,	Stravasamento, edema periferico

somministrazione		malattia simile all'influenza, dolore in sede di iniezione	
Esami diagnostici		aumento della temperatura corporea, calo della saturazione di ossigeno	anticorpi farmaco-specifici, anticorpi neutralizzanti, aumento della pressione arteriosa

*Durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing, le reazioni in sede di infusione/iniezione includevano in particolare: gonfiore, eritema, edema, fastidio, orticaria, pallore, macule e calore.

Un unico paziente con pregressa compromissione delle vie aeree ha sviluppato una severa reazione a tre ore dall'inizio dell'infusione (alla settimana 62 del trattamento) con orticaria e ostruzioni delle vie aeree, ed è stato sottoposto a tracheotomia. Questo paziente ha dato esito positivo per la presenza di IgE.

Inoltre, in un numero limitato di pazienti con precedente anamnesi di severa compromissione delle vie aeree superiori e dei polmoni correlata alla MPS I si sono verificate reazioni severe, incluso broncospasmo, arresto respiratorio ed edema facciale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Nella tabella sono riportate le ADR ad Aldurazyme riferite durante uno studio di Fase 2 in un totale di 20 pazienti, sotto i 5 anni di età e in gran parte del fenotipo severo, trattati fino a 12 mesi. Tutte le ADR erano di intensità da lieve a moderata.

Classificazione sistemica organica MedDRA	Termine preferenziale MedDRA	Frequenza
Patologie cardiache	tachicardia	Molto comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	ipertensione	Molto comune
	brividi	Molto comune
Esami diagnostici	aumento della pressione arteriosa	Molto comune
	calo della saturazione di ossigeno	Molto comune

In uno studio di fase 4, 33 pazienti con MPS I hanno ricevuto uno dei 4 regimi di dose: 100 U/kg e.v. ogni settimana (dose raccomandata), 200 U/kg e.v. ogni settimana, 200 U/kg e.v. ogni 2 settimane o 300 U/kg e.v. ogni 2 settimane. Il gruppo con dose raccomandata ha presentato il minor numero di pazienti con ADR e IAR. Il tipo di IAR è risultato simile ai tipi riscontrati in altri studi clinici.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Immunogenicità

La quasi totalità dei pazienti ha sviluppato anticorpi IgG alla laronidasi. La maggior parte dei pazienti ha registrato una sierconversione entro 3 mesi dall'avvio del trattamento, malgrado nel caso dei pazienti di età inferiore a 5 anni e con fenotipo più severo essa sia avvenuta essenzialmente nel giro di 1 mese (media: 26 giorni contro 45 giorni in pazienti di età uguale o maggiore di 5 anni). Al termine dello studio di Fase 3 (o al momento del ritiro anticipato dallo studio), 13/45 pazienti non presentavano anticorpi rilevabili mediante radioimmunoprecipitazione (RIPA), inclusi 3 pazienti mai sierconvertiti. I pazienti con livelli di anticorpi da assenti a bassi hanno mostrato un calo consistente del livello di GAG urinari, mentre i pazienti con titoli elevati di anticorpi hanno mostrato un calo variabile dei GAG urinari. La significatività clinica di questa conclusione non è chiara, dato che non ci sono stati rapporti coerenti tra il livello degli anticorpi IgG e gli endpoint di efficacia clinica.

Inoltre, negli studi di Fase 2 e 3, 60 pazienti sono stati sottoposti a test per valutare gli effetti di neutralizzazione *in vitro*. Quattro pazienti (tre pazienti nello studio di Fase 3 e uno nello studio di Fase

2) presentavano livelli da marginali a bassi nell'inibizione *in vitro* dell'attività enzimatica della laronidasi, che non è parsa avere effetti sull'efficacia clinica e/o sulla riduzione dei GAG urinari.

La presenza di anticorpi non è sembrata correlata all'incidenza delle IAR, nonostante l'inizio delle IAR coincidesse generalmente con la formazione di anticorpi IgG. L'insorgenza degli anticorpi IgE non è stata studiata approfonditamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione inadeguata di laronidasi (sovradosaggio e/o velocità di infusione superiore a quanto raccomandato) può essere associata a reazioni avverse al farmaco.

Una somministrazione eccessivamente veloce di laronidasi può provocare nausea, dolore addominale, cefalea, capogiri e dispnea.

In tali situazioni, e in base allo stato clinico del paziente, l'infusione deve essere interrotta o la velocità di infusione rallentata immediatamente. Se clinicamente appropriato, possono essere indicati ulteriori interventi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: enzimi
Codice ATC: A16AB05.

Mucopolisaccaridosi di tipo I (MPS I)

I disordini da accumulo di mucopolisaccaridi sono causati dal deficit degli specifici enzimi lisosomiali necessari al catabolismo dei glicosaminoglicani (GAG). La MPS I è una malattia eterogenea e multisistemica, caratterizzata da deficit di α -L-iduronidasi, un'idrolasi lisosomiale che catalizza l'idrolisi dei residui α -L-iduronici terminali del dermatansolfato e dell'eparansolfato. Un'attività ridotta o assente di α -L-iduronidasi porta all'accumulo di GAG, dermatansolfato ed eparansolfato in molte tipologie cellulari e tissutali.

Meccanismo d'azione

La base logica della terapia enzimatica sostitutiva consiste nel ripristinare un livello d'attività enzimatica sufficiente per idrolizzare il substrato accumulatosi e per prevenire l'ulteriore accumulo. A seguito dell'infusione endovenosa, la laronidasi è rapidamente eliminata dalla circolazione e captata dalle cellule nei lisosomi, molto probabilmente tramite i recettori di mannosio-6 fosfato.

La laronidasi purificata è una glicoproteina con peso molecolare di circa 83 kDa. La laronidasi comprende 628 aminoacidi a seguito della scissione di N-terminale. La molecola contiene 6 siti di modificazioni oligosaccaridi N-collegati.

Sicurezza ed efficacia clinica

Tre studi clinici sono stati effettuati per valutare l'efficacia e la sicurezza di Aldurazyme. Uno studio clinico si è concentrato prevalentemente sulla valutazione dell'effetto di Aldurazyme sulle manifestazioni sistemiche della MPS I quali scarsa resistenza, malattia polmonare restrittiva, ostruzione delle vie aeree superiori, range di movimento articolare ridotto, epatomegalia e disturbi visivi. Uno studio ha valutato principalmente la sicurezza e la farmacocinetica di Aldurazyme in pazienti di età inferiore a 5 anni, ma sono state incluse anche alcune misurazioni dell'efficacia. Il terzo

studio è stato effettuato per valutare la farmacodinamica e la sicurezza dei vari regimi di dose di Aldurazyme.

Finora non esistono dati clinici che dimostrino un beneficio per le manifestazioni neurologiche di questa malattia.

La sicurezza e l'efficacia di Aldurazyme sono state valutate in uno studio di Fase 3 randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo di 45 pazienti con un'età da 6 a 43 anni. Nonostante siano stati arruolati pazienti rappresentativi dell'intero spettro patologico, la maggior parte dei pazienti era di fenotipo intermedio con solo un paziente che presentava il fenotipo severo. I pazienti sono stati arruolati con una Capacità Vitale Forzata (CVF) inferiore all'80 % del valore previsto e dovevano essere capaci di rimanere in piedi per almeno 6 minuti e di camminare per 5 metri.

I pazienti hanno ricevuto 100 U/kg di Aldurazyme oppure placebo, ogni settimana per un totale di 26 settimane. Gli *endpoints* principali per l'efficacia erano i cambiamenti in percentuale della normale CVF prevista, e inoltre la distanza assoluta percorsa durante il test della marcia per sei minuti (6MWT). Tutti i pazienti sono stati successivamente arruolati in uno studio di estensione in aperto in cui sono stati tutti trattati con 100 U/kg di Aldurazyme per settimana per altri 3,5 anni (182 settimane).

Dopo 26 settimane di terapia, nei pazienti trattati con Aldurazyme si è riscontrato un miglioramento della funzione respiratoria e della capacità di camminare, se confrontati con il placebo, come indicato nella tabella.

Fase 3, 26 settimane di trattamento confronto con placebo				
			valore p	Intervallo di confidenza (95 %)
Percentuale prevista CVF (punto percentuale)	media	5,6	-	
	mediana	3,0	0,009	0,9 - 8,6
6MWT (metri)	media	38,1	-	
	mediana	38,5	0,066	-2,0 - 79,0

Lo studio di estensione in aperto ha mostrato un miglioramento e/o un mantenimento di questi effetti per un massimo di 208 settimane nel gruppo Aldurazyme/Aldurazyme e di 182 settimane nel gruppo Placebo/Aldurazyme, come indicato nella tabella seguente.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	A 208 settimane	A 182 settimane
Variazione media dalla visita di baseline pre-trattamento		
Percentuale CVF prevista (%) ¹	- 1,2	- 3,3
6MWT (metri)	+ 39,2	+ 19,4
Indice apnea/ipopnea (AHI)	- 4,0	- 4,8
Range di movimento della flessione della spalla (gradi)	+ 13,1	+ 18,3
Indice di disabilità CHAQ/HAQ ²	- 0,43	- 0,26

¹ La diminuzione nella percentuale prevista di CVF non è clinicamente significativa in questo periodo di tempo, inoltre i volumi polmonari assoluti hanno continuato ad aumentare in modo commisurato ai cambiamenti nell'altezza dei pazienti pediatrici in crescita.

² Entrambi i gruppi hanno superato la differenza minima clinicamente importante (-0,24).

Dei 26 pazienti con volumi epatici anormali alla visita di baseline pre-trattamento, al termine dello studio in 22 (85 %) hanno raggiunto delle dimensioni epatiche normali. C'è stato un calo rapido nell'escrezione dei GAG urinari ($\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina) entro le prime 4 settimane, che è rimasto costante nel corso del resto dello studio. Nei gruppi Placebo/Aldurazyme e Aldurazyme/Aldurazyme, i livelli di GAG urinari sono diminuiti rispettivamente del 77 % e del 66 %; al termine dello studio, un terzo dei pazienti (15 su 45) ha raggiunto dei livelli normali di GAG urinari.

Per prendere in esame l'eterogeneità della manifestazione della malattia nei pazienti, utilizzando un *endpoint* composito in grado di riassumere i cambiamenti clinicamente significativi su cinque variabili di efficacia (percentuale CVF normale prevista, distanza 6MWT, range di movimento della flessione della spalla, AHI e acuità visiva) la risposta globale è stata un miglioramento in 26 pazienti (58 %), nessun miglioramento in 10 pazienti (22 %) e un peggioramento in 9 pazienti (20 %).

È stato eseguito uno studio di 1 anno di Fase 2, in aperto, che essenzialmente ha valutato la sicurezza e la farmacocinetica di Aldurazyme in 20 pazienti di età inferiore a 5 anni alla data di arruolamento (16 pazienti erano del fenotipo severo, 4 del fenotipo intermedio). Si è stabilito di somministrare ai pazienti Aldurazyme 100 U/kg con infusioni settimanali per un totale di 52 settimane. Quattro pazienti sono stati sottoposti a aumenti di dosaggio a 200 U/kg per le ultime 26 settimane, a causa dei livelli elevati di GAG urinari alla settimana 22.

Diciotto pazienti hanno completato lo studio. Aldurazyme è stato ben tollerato a entrambi i dosaggi. Il livello medio di GAG urinari è diminuito del 50 % alla settimana 13 ed è stato ridotto del 61 % al termine dello studio. Al completamento dello studio, tutti i pazienti hanno mostrato riduzioni nelle dimensioni epatiche, il 50 % (9/18) presentava dimensioni epatiche normali. La proporzione dei pazienti con ipertrofia lieve del ventricolo sinistro è scesa dal 53 % (10/19) al 17 % (3/18), mentre la massa ventricolare sinistra media, normalizzata per l'area della superficie corporea, è diminuita di 0,9 punti dello Z-Score (n=17). Molti pazienti hanno mostrato un aumento in altezza (n=7) e peso (n=3) nello Z-Score dell'età. I pazienti più giovani con il fenotipo severo (< 2,5 anni) e tutti e 4 i pazienti con il fenotipo intermedio hanno mostrato un tasso normale di sviluppo mentale, mentre i pazienti più anziani, con un fenotipo severo, non hanno ottenuto miglioramenti, o miglioramenti limitati, nella cognizione.

È stato effettuato uno studio di fase 4 per valutare gli effetti farmacodinamici dei vari regimi di dose di Aldurazyme sui GAG urinari, sul volume epatico e sul test 6MWT. In tale studio in aperto, della durata di 26 settimane, 33 pazienti con MPS I hanno ricevuto uno dei 4 regimi di dose di Aldurazyme: 100 U/kg e.v. ogni settimana (dose raccomandata), 200 U/kg e.v. ogni settimana, 200 U/kg e.v. ogni 2 settimane o 300 U/kg e.v. ogni 2 settimane. Non si è evidenziato alcun beneficio concreto delle dosi superiori rispetto alla dose raccomandata. Il regime di 200 U/kg e.v. ogni 2 settimane può rappresentare un'alternativa accettabile per i pazienti con difficoltà a ricevere infusioni settimanali; tuttavia, non ci sono prove che l'efficacia clinica a lungo termine di questi due regimi di dose sia equivalente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito della somministrazione endovenosa di laronidasi, con tempo di infusione pari a 240 minuti e a dosi di 100 U/kg di peso corporeo, si sono misurate le proprietà farmacocinetiche alle settimane 1, 12 e 26.

Parametro	Infusione 1 Media ± SD	Infusione 12 Media ± SD	Infusione 26 Media ± SD
C_{max} (U/mL)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
AUC_∞ (h•U/mL)	0,930 ± 0,214	0,913 ± 0,445	1,191 ± 0,451
CL (mL/min/kg)	1,96 ± 0,495	2,31 ± 1,13	1,68 ± 0,763
V_z (l/kg)	0,604 ± 0,172	0,307 ± 0,143	0,239 ± 0,128
V_{ss} (l/kg)	0,440 ± 0,125	0,252 ± 0,079	0,217 ± 0,081
t_{1/2} (h)	3,61 ± 0,894	2,02 ± 1,26	1,94 ± 1,09

La C_{max} ha mostrato un aumento nel tempo. Il volume di distribuzione si è ridotto col trattamento continuato, possibilmente correlato alla formazione di anticorpi e/o del calo del volume epatico. Il profilo farmacocinetico in pazienti di età inferiore a 5 anni era simile a quello dei pazienti di età superiore e con manifestazioni meno severe.

La laronidasi è una proteina e si prevede la sua degradazione metabolica attraverso l'idrolisi dei peptidi. Di conseguenza, non si prevede che l'eventuale funzione epatica compromessa possa avere effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica della laronidasi. L'eliminazione renale della laronidasi è ritenuta una modalità di eliminazione secondaria (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacovigilanza, tossicità a singola dose, tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva. Non si prevede un potenziale genotossico e cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini sigillati:
3 anni

Soluzioni diluite:

Dal punto di vista della sicurezza microbiologica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se esso non è usato immediatamente, la conservazione della soluzione diluita (da infondere) non deve superare 24 ore a 2 °C – 8 °C, sempre che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 mL concentrato per soluzione in un flaconcino (vetro tipo I) con chiusura (in gomma clorobutile siliconata) e con sigillo (in alluminio) con apertura a scatto (in polipropilene).

Confezioni: 1, 10 e 25 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ciascun flaconcino di Aldurazyme è destinato esclusivamente ad una singola somministrazione. Il concentrato per soluzione per infusione va diluito con soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %), avvalendosi di una tecnica asettica. Si consiglia di somministrare ai pazienti la

soluzione diluita di Aldurazyme con l'ausilio di un set per infusione provvisto di filtro in linea da 0,2 µm.

Aldurazyme 100 U/mL concentrato per soluzione per infusione ricostituito in cloruro di sodio allo 0,9 % ha un'osmolalità di 415 – 505 mOsm/kg e un pH di 5,2 – 5,9.

Preparazione dell'infusione di Aldurazyme (utilizzare una tecnica asettica)

- Determinare il numero di flaconcini da diluire, sulla base del peso del singolo paziente. Togliere i necessari flaconcini dal frigorifero circa 20 minuti prima, per portarli a temperatura ambiente (sotto 30 °C).
- Prima della diluizione, ispezionare visivamente ciascun flaconcino, per escludere che contenga materiale particolato o che presenti scolorimento. La soluzione, da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro, non deve contenere particelle visibili. Non utilizzare i flaconcini che presentano particelle o scolorimento.
- Determinare il volume totale dell'infusione sulla base del peso del singolo paziente, ossia 100 mL (se il peso del paziente è 20 kg o meno), oppure 250 mL (se il peso supera 20 kg) di soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %).
- Aspirare e scartare un volume di soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) dalla sacca per infusione, pari al volume totale di Aldurazyme che si desidera aggiungere.
- Aspirare il necessario volume dai flaconcini di Aldurazyme e combinare i volumi aspirati.
- Aggiungere i volumi combinati di Aldurazyme alla soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %).
- Miscelare piano la soluzione per infusione.
- Prima dell'uso, ispezionare visivamente la soluzione per escludere che presenti particelle. Utilizzare esclusivamente soluzioni limpide ed incolore, prive di particelle visibili.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/253/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2003
Data dell'ultimo rinnovo: 10 giugno 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea per i Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO
RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL
MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

BioMarin Pharmaceutical Inc, Galli drive Facility, 46 Galli Drive, Novato, CA 94949, USA

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Messaggi chiave delle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (*Marketing Authorization Holder - MAH*) deve garantire che in ogni Stato membro in cui laronidasi è commercializzata e/o è autorizzata l'infusione domiciliare, tutti gli operatori sanitari (*Healthcare Professionals - HCPs*) che sono tenuti a prescrivere, dispensare, somministrare laronidasi, abbiano accesso alla/siano forniti della seguente guida educativa da diffondere secondo i requisiti locali/il sistema sanitario nazionale:

- Guida all'infusione domiciliare per gli HCP

Inoltre, la seguente guida educativa sarà distribuita ai pazienti/*caregiver* dal medico curante/prescrittore che ha ricevuto il materiale dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- Guida all'infusione domiciliare per il paziente/*caregiver*, compreso un diario infusionale

Materiale educativo per gli operatori sanitari: Guida all'infusione domiciliare per gli HCP

La guida per gli HCP contiene le seguenti informazioni chiave sulla sicurezza a supporto degli HCP nella gestione dei pazienti che ricevono laronidasi nel contesto domestico.

Informazioni per gli operatori sanitari che prescrivono laronidasi:

- Criteri per determinare l'idoneità all'infusione domiciliare

- Requisito e organizzazione dell'infusione domiciliare, comprese attrezzature, pre-trattamento e trattamenti di emergenza

Informazioni per gli HCP che somministrano laronidasi:

- Valutazione medica del paziente prima della somministrazione dell'infusione domiciliare.
- Requisiti e organizzazione dell'infusione domiciliare, comprese attrezzature, pre-trattamento e trattamenti di emergenza
- Dettagli sulla preparazione e la somministrazione di laronidasi, comprese tutte le fasi di preparazione, ricostituzione, diluizione e somministrazione
- Informazioni sui segni e sui sintomi correlati alle reazioni associate all'infusione e azioni raccomandate per la gestione delle reazioni avverse al farmaco (*adverse drug reactions* - ADRs) quando si manifestano i sintomi

Materiale educativo per il paziente: Guida all'infusione domiciliare per il paziente/caregiver, compreso un diario infusionale

La guida per il paziente/caregiver contiene le seguenti informazioni fondamentali sulla sicurezza:

- Informazioni sul rischio di reazioni da ipersensibilità, compresi i segni e i sintomi di ipersensibilità e le azioni raccomandate quando si manifestano i sintomi
- Diario infusionale che può essere utilizzato per registrare le infusioni e documentare eventuali reazioni associate all'infusione (*Infusion-Associated Reactions* - IAR) correlate al prodotto, comprese reazioni di ipersensibilità di tipo allergico prima, durante o dopo l'infusione.