



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LARONIDASA
ALDURAZYME 0,58 mg/mL SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION
INTRAVENOSA P.B.1.302

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Enzimas.
Código ATC: A16AB05.

3.1. Farmacodinamia

Las enfermedades por depósito de mucopolisacáridos se producen por la deficiencia de enzimas lisosómicas específicas necesarias para el catabolismo de los glucosaminoglucanos. La mucopolisacaridosis I (MPS I) es una enfermedad heterogénea y multisistémica caracterizada por la deficiencia de α -L-iduronidasa, una hidrolasa lisosómica que cataliza la hidrólisis de los residuos α -L-idurónicos terminales del dermatán sulfato y heparán sulfato. La reducción o ausencia de la actividad de α -L-iduronidasa produce la acumulación de los glucosaminoglucanos, dermatán sulfato y heparán sulfato, en muchos tipos de células y tejidos.

La terapia de reemplazo enzimático permite restablecer un nivel suficiente de actividad enzimática para hidrolizar el sustrato acumulado y evitar una acumulación adicional. Después de la perfusión intravenosa, la Laronidasa se elimina rápidamente de la circulación y es captada por las células en los lisosomas, lo más probable es que se realice a través de los receptores manosa-6 fosfato.

La Laronidasa purificada es una glucoproteína con un peso molecular de aproximadamente 83 kD. La Laronidasa se compone de 628 aminoácidos después de la escisión de la terminación N. La molécula contiene 6 posiciones de modificación de oligosacáridos unidos a N.

3.2. Farmacocinética

Después de la administración intravenosa de Laronidasa con un tiempo de infusión de 240 minutos y con una dosis de 100 U/kg de peso corporal, se determinaron las propiedades farmacocinéticas en las semanas 1, 12 y 26.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Parámetro	Perfusión 1 Media ± DT	Perfusión 12 Media ± DT	Perfusión 26 Media ± DT
C _{máx} (U/ml)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
AUC _{0-∞} (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_{máx} mostró un aumento con el tiempo. El volumen de distribución disminuyó con el tratamiento continuado, lo que posiblemente se relaciona con la formación de anticuerpos y/o disminución del volumen del hígado. El perfil farmacocinético en los pacientes menores de 5 años de edad fue similar al de los pacientes mayores con menor grado de afectación.

La Laronidasa es una proteína y se espera que se degrade metabólicamente a través de la hidrólisis peptídica. Consecuentemente, no se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de la Laronidasa de forma clínicamente significativa. La eliminación renal de la Laronidasa se considera una vía de aclaramiento menor.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis únicas, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción. No se espera potencial genotóxico ni carcinogénico.

4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis I (MPS I) tipo Hurler y Hurler-Scheie.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos y niños mayores de 3 años: 100 U/kg de peso corporal (0,58 mg/ml peso corporal), de Laronidasa administrada una vez por semana, vía intravenosa, iniciando con 2 U/kg/h aumentando gradualmente cada 15 minutos hasta un máximo de 43 U/kg/h, pasando el volumen total de administración en 4 horas.





5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Poblaciones especiales

Población pediátrica

No es necesario ajustar la dosis para la población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Aldurazyme en pacientes mayores de 65 años y no se puede recomendar ninguna pauta posológica en estos pacientes.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Aldurazyme en pacientes que presentan insuficiencia renal o hepática y no se puede recomendar ninguna pauta posológica en estos pacientes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Aldurazyme se debe administrar mediante perfusión intravenosa.

Si se tolera, la velocidad de perfusión inicial de 2 U/kg/h podrá aumentarse gradualmente cada 15 minutos, hasta un máximo de 43 U/kg/h. El volumen total de la administración se debe administrar en aproximadamente 3-4 horas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La mayoría de las reacciones adversas asociadas a Aldurazyme en los ensayos clínicos se clasificaron como reacciones asociadas con la perfusión (RAPs) y ocurrieron en el 53% de los pacientes en el ensayo de fase 3 (tratados durante un periodo de hasta 4 años) y en el 35% de los pacientes en el estudio de menores de 5 años de edad (hasta 1 año de tratamiento). Algunas de las RAPs fueron graves. Con el tiempo, el número de estas reacciones disminuyó. Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) más frecuentes fueron: cefalea, náuseas, dolor abdominal, erupción cutánea, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, rubefacción, fiebre, reacciones en el sitio de la perfusión, aumento de la presión arterial, disminución de la saturación de oxígeno, taquicardia y escalofríos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La experiencia post-comercialización sobre reacciones asociadas a la perfusión revela la notificación de cianosis, hipoxia, taquipnea, pirexia, vómitos, escalofríos y eritema, siendo estas reacciones graves en algunos casos.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones anafilácticas.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Inquietud.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, mareo.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Taquicardia.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Rubefacción.

Frecuentes: Hipotensión, palidez, frialdad periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Dificultad respiratoria, disnea, tos.

Frecuencia no conocida: Cianosis, hipoxia, taquipnea, broncoespasmo, parada respiratoria.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, dolor abdominal.

Frecuentes: Vómitos, diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción cutánea.

Frecuentes: Edema angioneurótico, hinchazón de la cara, urticaria, prurito, sudor frío, alopecia, hiperhidrosis.

Frecuencia no conocida: Eritema, edema facial, edema laríngeo, edema periférico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artropatía, artralgia, dolor de espalda, dolor de las extremidades.

Frecuentes: Dolor musculoesquelético.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fiebre, reacción en el sitio de perfusión.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuentes: Escalofríos, sensación de calor, sensación de frío, fatiga, síndrome pseudogripal.

Frecuencia no conocida: Extravasación.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de la temperatura corporal, disminución de la saturación de oxígeno.

“Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos.

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, www.inhrr.gob.ve”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han realizado estudios de interacciones. En base a su metabolismo, la Laronidasa probablemente no es un candidato para interacciones mediadas por el citocromo P450.

Aldurazyme no deberá administrarse simultáneamente con cloroquina o procaína debido al posible riesgo de interferencia con la recaptación intracelular de Laronidasa

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica y por personal médico especializado en control de pacientes con MPS I u otras enfermedades hereditarias. La administración se debe realizar en centros hospitalarios que dispongan equipos de reanimación necesaria para el manejo de emergencias médicas.

Reacciones asociadas a la perfusión

Los pacientes tratados con Aldurazyme pueden desarrollar reacciones asociadas con la perfusión (RAPs), definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que se produzca durante la perfusión o hasta el final del día de la perfusión. Algunas de estas reacciones asociadas con la perfusión pueden ser graves.

Los pacientes tratados con Aldurazyme deben monitorizarse cuidadosamente y deberán notificarse todos los casos de reacciones asociadas con la perfusión, de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

reacciones retardadas y de posibles reacciones inmunológicas. El nivel de anticuerpos deberá ser controlado y notificado regularmente.

Se han notificado RAPs graves en pacientes que presentan una afectación grave preexistente de las vías respiratorias altas; por lo tanto, específicamente estos pacientes deberán continuar siendo monitorizados cuidadosamente y sólo se les perfundirá Aldurazyme en un medio clínico apropiado donde se disponga del equipo de reanimación adecuado para el manejo de urgencias médicas.

Los pacientes que presentan una enfermedad aguda subyacente en el momento de la perfusión de Aldurazyme pueden tener mayor riesgo de padecer RAPs. Se debe considerar cuidadosamente el estado clínico del paciente antes de la administración de Aldurazyme.

Basándose en el ensayo clínico de fase 3, se espera que casi todos los pacientes desarrollen anticuerpos IgG a la Laronidasa, la mayoría en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento.

Al administrar Aldurazyme, se deben tratar con precaución aquellos pacientes que hayan desarrollado anticuerpos o que presenten síntomas de RAPs. En los ensayos clínicos, las RAPs, por lo general, se pudieron manejar disminuyendo la velocidad de perfusión y administrando (previamente) antihistamínicos y/o antipiréticos (paracetamol o ibuprofeno), permitiendo así al paciente continuar el tratamiento.

Como hay poca experiencia en la reanudación del tratamiento tras una interrupción prolongada, es conveniente tener precaución debido a que el riesgo de reacción de hipersensibilidad tras la interrupción del tratamiento es, teóricamente superior.

Con la administración inicial de Aldurazyme o en caso de una readministración tras una interrupción del tratamiento, se recomienda administrar a los pacientes premedicación (antihistamínicos y/o antipiréticos) aproximadamente 60 minutos antes del inicio de la perfusión, para minimizar la posible aparición de RAPs. Si está clínicamente indicada, deberá considerarse la administración de premedicación con las infusiones de Aldurazyme siguientes.

Si se produce una RAP leve o moderada, deberá considerarse el tratamiento con antihistamínicos y paracetamol/ibuprofeno y/o una reducción de la velocidad de perfusión a la mitad de la velocidad de perfusión a la que tuvo lugar la reacción.

En el caso de que se produzca una única RAP grave, ésta deberá interrumpirse hasta que los síntomas se hayan resuelto y deberá considerarse el tratamiento con antihistamínicos y paracetamol/ibuprofeno. La perfusión puede reanudarse reduciendo





la velocidad de perfusión a la 1/2 – 1/4 respecto a la velocidad a la que tuvo lugar la reacción.

Si se produce una RAP moderada recurrente o si reaparece tras una única RAP grave, deberá considerarse el pretratamiento (antihistamínicos y paracetamol/ibuprofeno y/o corticosteroides) y una reducción de la velocidad de perfusión a la 1/2 – 1/4 respecto a la velocidad de perfusión a la que tuvo lugar la reacción anterior.

Al igual que con cualquier otro producto proteínico intravenoso, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico graves.

Si se producen estas reacciones, se recomienda interrumpir inmediatamente el uso de Aldurazyme e iniciarse el tratamiento médico apropiado. Deberán respetarse las normas médicas actuales sobre los tratamientos de emergencia.

Este medicamento contiene sodio y, además se administra en una solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9%. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta controlada en sodio.

8.2. Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de Laronidasa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo postnatal. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

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

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

8.4. Fertilidad

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

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Disfunción renal y/o hepática.

10. SOBREDOSIS

No se han notificado casos de sobredosis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

