ALDURAZYME® (LARONIDASE)

Indice

Calcolo posologia

Somministrazione

Sicurezza

Informazioni sulla prescrizione

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 malattia.[1]

Le informazioni sulla prescrizione sono riportate alla fine di questo materiale.

Il marchio ALDURAZYME® è di proprietà della joint venture BIOMARIN/GENZYME LLC nei Paesi in cui il marchio è protetto.

Pubblicità rivolta ai medici depositata in AIFA il: 01/12/2023. VIETATA LA DISTRIBUZIONE/ ESPOSIZIONE AL PUBBLICO - Codice deposito aziendale MAT-IT-2302352 - RCP Incluso

sanofi

Man mano che i pazienti affetti da MPS I crescono, dovrebbe aumentare di pari passo anche il dosaggio del trattamento con® ALDURAZYME[1]

Per essere sicuri che il suo paziente assuma la dose più indicata di ALDURAZYME, monitori regolarmente il peso del paziente.[1]

Calcolo della dose consigliata di ALDURAZYME® per bambini e adulti con MPS I

Posologia consigliata:

- 100 U/kg di peso corporeo somministrati una volta alla settimana*[1]
- Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti pediatrici[1]

Come calcolare la dose:

Per calcolare la dose settimanale raccomandata di ALDURAZYME in U e mg ed il numero corrispondente di fiale necessarie, **inserire nella casella il peso corporeo del paziente (1-120 kg).**

Inserire qui sotto il peso corporeo (kg) ↓

0

Dose paziente (U)

0

Dose paziente (mg)

0.00

Fiale a settimana (n)

0

Per le informazioni complete sull'uso di ALDURAZYME® per il trattamento della MPS I, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

* L'unità di attività (U) è definita come l'idrolisi di una micromole di substrato (4-MUI) al minuto.[1]

ALDURAZYME® (LARONIDASE)

Indice

Calcolo posologia

Somministrazione

Sicurezza

Informazioni sulla prescrizione

Garantisca il trattamento ottimale con ALDURAZYME® monitorando regolarmente il peso del paziente e aggiustando la dose secondo necessità. Assicurarsi sempre di somministrare la dose indicata e appropriata di ALDURAZYME®.

Somministrazione dell'infusione di ALDURAZYME®

Tasso e velocità di infusione di ALDURAZYME® consigliate:

Il tasso di infusione iniziale di 2 U/kg/h può essere aumentato in modo incrementale ogni quindici minuti, se tollerato, fino a un massimo di 43 U/kg/h.[1]

Se il peso corporeo è ≤20 kg[1]

Volume totale di infusione di 100 ml da somministrare nell'arco di circa 3-4 ore.

Tasso di infusione (U/kg/h)	Velocità di infusione (ml/h)
2	2
4	4
8	8
16	16
32	32
43	43

Se il peso corporeo è >20 kg[1]

Volume totale di infusione di 250 ml da somministrare nell'arco di circa 3-4 ore.

Tasso di infusione (U/kg/h)	Velocità di infusione (ml/h)
2	5
4	10
8	20
16	40
32	80
43	≈107

Per la prima somministrazione di ALDURAZYME® o in caso di nuova somministrazione dopo l'interruzione del trattamento, si raccomanda di somministrare ai pazienti farmaci pre-trattamento (antistaminici e/o antipiretici) circa 60 minuti prima dell'inizio dell'infusione al fine di ridurre al minimo la potenziale insorgenza di reazioni associate all'infusione.[1]

Se clinicamente indicato, si deve prendere in considerazione la somministrazione di farmaci pre-trattamento durante le successive infusioni di ALDURAZYME®.[1]

Il trattamento con ALDURAZYME® deve essere supervisionato da un medico esperto nella gestione di pazienti con MPS I o altre malattie metaboliche ereditarie. La somministrazione di ALDURAZYME® deve essere effettuata in un ambiente clinico appropriato, dove siano prontamente disponibili le attrezzature di rianimazione per la gestione delle emergenze mediche.[1]

Per le informazioni complete sull'uso di ALDURAZYME® per il trattamento della MPS I, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

sanofi

ALDURAZYME® (LARONIDASE)

Indice

Calcolo posologia

Somministrazione

Sicurezza

Informazioni sulla prescrizione

Informazioni sulla sicurezza

Reazioni associate all'infusione (IAR)

In caso di:[1]

IAR lieve e moderata, si deve prendere in considerazione un trattamento con antistaminici e paracetamolo/ibuprofene e/o una riduzione del tasso di infusione pari alla metà del tasso di infusione al quale si è verificata la reazione.

IAR singola e grave, l'infusione deve essere interrotta fino alla risoluzione dei sintomi e si deve prendere in considerazione un trattamento con antistaminici e paracetamolo/ ibuprofene. L'infusione può riprendere con una riduzione del tasso di infusione pari a 1/2 - 1/4 del tasso di infusione al quale si è verificata la reazione.

IAR moderata ricorrente o nuovo tentativo dopo una IAR singola e grave, si deve prendere in considerazione un pre-trattamento (antistaminici e paracetamolo/ ibuprofene e/o corticosteroidi) e una riduzione del tasso di infusione pari a 1/2 - 1/4 del tasso di infusione al quale si è verificato la reazione precedente.

Reazioni avverse al farmaco (ADR) più frequenti

Le ADR più frequenti osservate negli studi clinici sono state: cefalea, nausea, dolore addominale, eruzione cutanea, artralgia, mal di schiena, dolore alle estremità, vampate di calore, piressia, reazioni nel sito di infusione, aumento della pressione arteriosa, riduzione della saturazione di ossigeno, tachicardia e brividi.[1]

L'esperienza post-marketing delle reazioni associate all'infusione ha rivelato la segnalazione di cianosi, ipossia, tachipnea, piressia, vomito, brividi ed eritema; in alcuni casi, queste reazioni erano gravi.[1]

Per le informazioni complete sull'uso di ALDURAZYME® per il trattamento della MPS I, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

sanofi

ALDURAZYME® (LARONIDASE)

Indice

Calcolo posologia

Somministrazione

Sicurezza

Informazioni sulla prescrizione

Informazioni sulla prescrizione di ALDURAZYME®

Prezzo al pubblico: Euro 1097,52 €

Prezzo massimo di cessione al SSN: Euro 573,50 €

Classificazione ai fini della fornitura: RR

Classe di rimborsabilità: H

RIASSUNTO CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

ADR, reazioni avverse al farmaco;
IAR, reazioni associate all'infusione;
MPS I, Mucopolisaccaridosi di tipo I.

Bibliografia

1. Riassunto Caratteristiche di prodotto - ALDURAZYME® (Ottobre 2023)

Per le informazioni complete sull'uso di ALDURAZYME® per il trattamento della MPS I, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

sanofi

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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 (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.

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
Reazioni associate all'infusione
I pazienti trattati con Aldurazyme potrebbero sviluppare reazioni connesse all'infusione (IAR), definite come qualsiasi evento avverso connesso, che si verifica nel corso dell'infusione oppure durante il giorno di infusione (vedere paragrafo 4.8). Alcune di queste IAR possono essere severe (vedere sotto). I pazienti trattati con Aldurazyme vanno tenuti strettamente sotto controllo e tutte le reazioni connesse all'infusione, le reazioni ritardate ed eventuali reazioni immunologiche vanno segnalate. Lo stato anticorpale deve essere regolarmente monitorato e segnalato. 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. 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. Sulla base dello studio clinico di Fase III, si ritiene che quasi tutti i pazienti sviluppino anticorpi IgG anti-laronidasi, soprattutto entro 3 mesi dall'inizio del trattamento. 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). Negli studi clinici, le reazioni connesse 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. 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. 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. In caso di reazione connessa all'infusione da lieve a moderata, prendere in considerazione un trattamento con antistaminici e paracetamolo/ibuprofene e/o una riduzione della velocità d'infusione ad un valore pari alla metà della velocità a cui si è verificata la reazione. In caso di una singola reazione connessa all'infusione severa, interrompere l'infusione fino alla scomparsa dei sintomi e prendere in considerazione il trattamento con antistaminici e paracetamolo/ibuprofene. 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 ripresa del trattamento dopo una reazione severa singola, instaurare un pretrattamento (antistaminici e paracetamolo/ibuprofene 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. Come per qualsiasi prodotto proteico endovenoso, sono possibili severe reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. Nell'eventualità di reazioni di questo tipo, si consiglia di sospendere immediatamente Aldurazyme e di avviare il trattamento medico del caso. Attenersi agli standard medici attuali per il trattamento delle emergenze.

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).

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

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 clorochina 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 connesse all'infusione (IAR), evidenziatesi 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, rash, artralgia, mal di schiena, dolore agli arti, vampate, piressia, 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, piressia, 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 (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000) 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	
Disturbi psichiatrici		irrequietezza	
Patologie del sistema nervoso	cefalea	parestesia, capogiro	
Patologie cardiache		tachicardia	
Patologie vascolari	vampate	ipotensione, pallore, freddo agli arti	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		difficoltà respiratoria, dispnea, tosse	cianosi, ipossia, tachipnea, broncospasmo, arresto respiratorio

Patologie gastrointestinali	nausea, dolore addominale	vomito, diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	rash	edema angioneurotico, gonfiore in viso, orticaria, prurito, sudori freddi, alopecia, iperidrosi	eritema, edema facciale, edema della laringe, edema periferico
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artropatia, artralgia, mal di schiena, dolore agli arti	dolore muscoloscheletrico	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia, reazione alla sede di infusione	brividi, sensazione di calore, sensazione di freddo, affaticamento, malattia simile all'influenza	stravaso
Esami diagnostici		aumento della temperatura corporea, calo della saturazione di ossigeno	

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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia	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 sieroconversione 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 sieroconvertiti. 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 all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

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 (µg/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
Vz (l/kg)	0,604 ± 0,172	0,307 ± 0,143	0,239 ± 0,128
Vss (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.

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 particellare 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 incolori, 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

Genzyme Europe 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 11/2020

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

Prezzo al pubblico: Euro 1.155,28
Prezzo massimo di cessione al SSN: Euro 651,70
Classificazione ai fini della fornitura: RR
Classe di rimborsabilità: H

SANOFI GENZYME

Materiale Promozionale depositato presso AIFA il 10/05/2021-MAT-IT-2100771