

**ANNESS I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aldurazyme 100 U/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 ml fih 100 U (madwar 0.58 mg) ta' laronidase.

Kull kunjett ta' 5 ml fih 500 U ta' laronidase.

L-unità ta' l-attività (U) hi definita bħala l-idrolisi ta' mikromol wieħed ta' substrat (4-MUI) kull minuta.

Laronidase hu forma rikombinanti ta'  $\alpha$ -L-glucosidase uman u hu magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti bl-użu ta' kultura taċ-ċelluli mammiferi ta' l-Ovarji tal-Ħamster Ċiniż (CHO).

### Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 5 ml fih 1.29 mmol ta' sodium

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni ċara sa kemm kemm opalexxenti, u bla kulur jew isfar ċar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Aldurazyme hu indikat għal terapija fit-tul tas-sostituzzjoni ta' l-enzimi f'pazjenti b'dijanjosi kkonfermata ta' Mucopolysaccharidosis I (defiċjenza ta' MPS I;  $\alpha$ -L-iduronidase) għall-kura ta' manifestazzjonijiet mhux newroloġiċi tal-marda (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Aldurazyme għandha tkun issorveljata minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'MPS I jew b'mard ieħor metaboliku li jintiret. L-ghoti ta' Aldurazyme għandu jsir fi sfond kliniku adattat fejn tagħmir tar-risuxitazzjoni għandu jkun disponibbli fil-pront, biex emergenzi mediċi jkunu jistgħu jiġu mmaniġġjati.

### Pożoloġija

Il-kors tad-dożaġġ rakkomandat ta' Aldurazyme hu ta' 100 U/kg ta' piż tal-ġisem, mogħti darba kull ġimgħa.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għall-popolazzjoni pedjatrika.

### *Nies akbar fl-età*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Aldurazyme f'pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena ma ġewx determinati, u l-ebda kors ta' dożaġġ speċifiku ma jista' jkun rakkomandat għal dawn il-pazjenti.

### *Indeboliment renali u epatiku*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Aldurazyme f'pazjenti b'insuffiċjenza renali jew epatika ma kinux evalwati, u l-ebda kors ta' dożaġġ speċifiku ma jista' jkun rakkomandat għal dawn il-pazjenti.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Aldurazyme għandu jingħata bħala infużjoni ġol-vina.

Ir-rata inizjali ta' l-infużjoni ta' 2 U/kg/siegħa tista' tiżdied b'mod inkrementali kull hmistax-il minuta, jekk tkun ittollerata, sa massimu ta' 43 U/kg/siegħa. Il-volum kollu ta' l-għoti għandu jingħata f'madwar 3-4 sigħat. Għal tagħrif dwar il-kura ta' qabel, ara sezzjoni 4.4.

Għal istruzzjonijiet fuq dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel il-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

### Infużjoni d-dar

Għal pazjenti li qed jittolleraw sew l-infużjonijiet tagħhom u m'għandhom ebda passat mediku ta' IARs moderati jew severi għal xi ftit xhur, jista' jiġi kkunsidrat li l-infużjoni ta' Aldurazyme tingħata d-dar. Id-deċiżjoni li l-pazjent jista' jingħata l-infużjoni d-dar għandha ssir wara evalwazzjoni u fuq ir-rakkomandazzjoni mill-ispeċjalista li qed jittratta l-pazjent.

L-infrastruttura, ir-riżorsi u l-proċeduri għall-infużjoni d-dar, inkluż it-taħriġ, iridu jkunu stabbiliti u disponibbli għall-professjonist fil-kura tas-saħħa. L-infużjoni d-dar għandha tiġi ssorveljata minn professjonist fil-kura tas-saħħa li jrid ikun dejjem disponibbli waqt l-infużjoni d-dar u għal hin speċifikat wara l-infużjoni. Għandha tingħata informazzjoni xierqa mill-ispeċjalista li qed jiehu hsieb it-trattament u/jew mill-infermier lill-pazjent u/jew lill-persuna li qeda tiegħu hsieb il-pazjent qabel ma tinbeda l-infużjoni d-dar.

Id-doża u r-rata tal-infużjoni għandhom jibqgħu l-istess waqt li l-infużjoni ssir id-dar, u m'għandhomx jinbidlu mingħajr is-sorveljanza tal-professjonist fil-kura tas-saħħa.

Jekk il-pazjent ikollu reazzjonijiet avversi waqt l-infużjoni d-dar, il-proċess tal-infużjoni għandu jitwaqqaf minnufih, u jinbeda trattament mediku xieraq (ara sezzjoni 4.4).

Jista' jinhtieg li infużjonijiet sussegwenti jsiru fi sptar jew f'ambjent xieraq ta' kura *outpatient* sakemm ma jkunux aktar preżenti dawn ir-reazzjonijiet avversi.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva severa (eż. reazzjoni anafilattika) għas-sustanza attiva jew għal xi kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Trasmissibilità

Sabiex titjib it-trasmissibilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lot tal-prodott li ngħata għandhom jitniżżlu b'mod ċar.

### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (inkluż anafilassi)

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, inkluż anafilassi ġew irrapportati f'pazjenti ttrattati b'Aldurazyme (ara sezzjoni 4.8). Xi wħud minn dawn ir-reazzjonijiet kienu ta' periklu għall-hajja u inkludew insuffiċjenza/distress respiratorju, stridor, disturb ta' ostruzzjoni tal-passaġġi tan-nifs, ipossija, ipotensjoni, bradikardija u urtikarja.

Meta jingħata Aldurazyme, għandhom ikunu disponibbli fil-pront miżuri xierqa ta' għajjnuna medika li jinkludu tagħmir ta' risuxxittazzjoni kardjopulmonari.

Jekk isseħħ anafilassi jew reazzjonijiet severi ohra ta' sensittività eċċessiva, l-infużjoni ta' Aldurazyme għandha titwaqqaf minnufih. Wieħed għandu juża l-kawtela jekk jiġi kkunsidrat l-użu ta'

epinephrine f'pazjenti b'MPS I minhabba ż-żieda fl-inċidenza ta' mard fl-arterji koronarji f'dawn il-pazjenti. F'pazjenti b'sensittività eċċessiva, wiehed jista' jikkunsidra proċedura ta' desensitizzazzjoni għal Aldurazyme. Jekk tittiehed id-deċiżjoni li l-prodott jerga' jingħata, wiehed għandu joqgħod speċjalment attent, b'miżuri xierqa ta' risuxxittazzjoni disponibbli.

Jekk isehħu reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva h'fief għal moderati, ir-rata tal-infuzjoni tista' titnaqqas jew titwaqqaf b'mod temporanju.

Ġaladarba l-pazjent jittollera l-infuzjoni, id-doża tista' tiżdied sabiex tintlaħaq id-doża approvata.

#### Reazzjonijiet assoċjati mal-infuzjoni (IARs – infusion-associated reactions)

IARs, definiti bħala kwalunkwe avveniment avvers marbut mal-infuzjoni li jsehħ matul l-infuzjoni jew sat-tmien tal-jum tal-infuzjoni ġew irrapportati f'pazjenti ttrattati b'Aldurazyme (ara sezzjoni 4.8).

Jidher li pazjenti li jkollhom marda akuta preżenti fl-istess hin tal-ghoti ta' Aldurazyme jkunu f'riskju akbar ta' IARs. Wiehed għandu jqis sew l-istat kliniku tal-pazjent qabel ma jagħti Aldurazyme.

Meta jingħata Aldurazyme għall-ewwel darba jew meta jerga' jingħata wara li t-trattament ikun ġie interrott, huwa rrakkomandat li qabel ma jinbeda t-trattament, il-pazjenti jingħataw mediċini (antiistamini u/jew antipiretiċi) madwar 60 minuta qabel ma tinbeda l-infuzjoni, sabiex titnaqqas kemm jista' jkun il-possibbiltà li jsehħu IARs. Jekk ikun klinikament indikat, mal-infuzjonijiet sussegwenti ta' Aldurazyme għandu jiġi kkunsidrat l-ghoti ta' medikazzjonijiet ta' qabel it-trattament. Peress li m'hemmx hafna esperjenza meta t-trattament jerga' jinbeda mill-ġdid wara li jkun ġie interrott għal żmien twil, wiehed għandu juża l-kawtela minhabba ż-żieda teoretika fir-riskju ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva wara l-interruzzjoni tat-trattament.

IARs severi kienu rrapportati f'pazjenti b'disturb bażiku li kien jeżisti minn qabel fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs, u għalhekk, dawn il-pazjenti għandhom speċifikament ikunu mmonitorjati mill-qrib, u jingħataw l-infuzjoni b'Aldurazyme biss fi sfond kliniku adattat, fejn tagħmir tar-risuxxittazzjoni għandu jkun disponibbli fil-pront, biex emergenzi mediċi jkunu jistgħu jiġu mmaniġġjati.

Jekk ikun hemm każ wiehed ta' IAR severa, l-infuzjoni għandha titwaqqaf sakemm is-sintomi jfiequ u trattament sintomatiku (eż. bl-antistamini u antipiretiċi/antiinfjammatorji) għandu jkun ikkunsidrat. Wiehed għandu jikkunsidra l-benefiċċji u r-riskju li Aldurazyme jerga' jingħata wara IARs severi. L-infuzjoni tista' terġa' tinbeda bi tnaqqis fir-rata ta' l-infuzjoni għal 1/2 – 1/4 tar-rata li fiha sehħet ir-reazzjoni.

F'każ ta' IAR rikorrenti moderata jew *re-challenge* wara IAR severa waħda, għandu jiġi kkunsidrat li jingħataw mediċini ta' qabel it-trattament (antistamini u antipiretiċi/antiinfjammatorji u/jew kortikosteroidi), u tnaqqis fir-rata ta' l-infuzjoni għal 1/2 – 1/4 tar-rata ta' l-infuzjoni li fiha sehħet ir-reazzjoni ta' qabel.

F'każ ta' IAR hafifa jew moderata, trattament sintomatiku (eż. bl-antistamini u antipiretiċi/antiinfjammatorji) għandu jkun ikkunsidrat u/jew tnaqqis tar-rata tal-infuzjoni bin-nofs tar-rata li fiha sehħet ir-reazzjoni.

Ġaladarba pazjent jittollera l-infuzjoni, id-doża tista' tiżdied sabiex tilhaq id-doża approvata.

#### Immunogeniċità

Abbażi tal-prova klinika ta' Fazi III magħmula b'mod arbitrarju, *double-blind* u kkontrollata bil-placebo, kważi l-pazjenti kollha huma mistennija li jiżviluppaw antikorpi IgG għal laronidase, l-aktar fi żmien 3 xhur minn meta jinbeda t-trattament.

Bħal kull prodott mediċinali tal-proteini li jingħata għol-vini, reazzjonijiet severi ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku huma possibbli.

IARs u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jistgħu jsehħu indipendentement mill-iżvilupp ta' antikorpi kontra l-mediċina (ADAs - *anti-drug antibodies*).

Pazjenti li żviluppaw antikorpi jew sintomi ta' IARs għandhom jiġu ttrattati b'kawtela meta jingħataw Aldurazyme (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Pazjenti ttrattati b'Aldurazyme għandhom jiġu mharsa mill-viċin u rrapportati l-każijiet kollha ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni, reazzjonijiet li jsejtnu wara ċertu żmien, u reazzjonijiet li possibbilment huma immunoloġiċi. L-istat tal-antikorpi, inklużi l-antikorpi li jinnewtralizzaw IgG, IgE għall-attività tal-enzima jew għall-irkupru mill-ġdid tal-enzima, għandu jiġi mmonitorjat b'mod regolari u rrapportat.

Fl-istudji kliniċi, ħafna drabi l-IARs setgħu jiġu mmanigġjati billi titnaqqas ir-rata tal-infużjoni u billi tittratta l-pazjent minn qabel b'antiistamini u/jew antipiretiċi (paracetamol jew ibuprofen), b'hekk il-pazjent ikun jista' jkompli bit-trattament.

#### Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 30 mg ta' sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 1.5 % tat-teħid massimu ta' kuljum ta' 2 g ta' sodium għal adult irrakkomandat mid-WHO u jingħata f'soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride ġol-vini (ara sezzjoni 6.6).

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma sarux studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott. Ibbażat fuq il-metaboliżmu tiegħu, laronidase mhux mistenni li jkollu interazzjonijiet medjati permezz ta' Ċitokrom P450.

Aldurazyme m'għandux jingħata fl-istess hin ma' chloroquine jew procaine minħabba li riskju potenzjali ta' interferenza fl-assorbiment intracellulari ta' laronidase.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' Aldurazyme f'nisa tqal. Studji fuq il-bhejjem ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf. Għalhekk Aldurazyme m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk m'hemmx b'żonn ċar.

#### Treddigh

Laronidase jista' jitneħħa fil-ħalib. Minħabba li m'hemmx l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-effett fuq trabi tat-twelid esposti għal laronidase permezz tal-ħalib tas-sider, hu rakkomandat li t-treddigh jitwaqqaf waqt il-kura b'Aldurazyme.

#### Fertilità

M'hemmx l-ebda dejta klinika dwar l-effetti ta' laronidase fuq il-fertilità. Dejta ta' qabel l-użu kliniku ma żvelat l-ebda riżultat avvers sinifikanti (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-maġġoranza ta' l-avvenimenti avversi relatati fil-provi kliniċi kienu kklassifikati bħala reazzjonijiet li kienu marbuta ma' l-infużjoni (IARs), li sehhew fi 53% tal-pazjenti fl-istudju ta' Fażi 3 (ikkurati sa perijodu ta' 4 snin) u 35% tal-pazjenti fil-kategorija ta' taħt il-5 snin (sa perijodu ta' sena ta' kura). Xi wħud mill-IARs kienu severi. Matul iż-żmien, in-numru ta' dawn ir-reazzjonijiet naqas. L-iktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) frekwenti kienu: uġiġħ ta' ras, nawseja, uġiġħ addominali, raxx, artralġja, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estrematajiet, fwawar, deni, reazzjonijiet fis-sit ta' l-infużjoni, zieda fil-pressjoni tad-demmi, tnaqqis fis-saturazzjoni ta' l-ossigenu, takikardija u tertir. L-esperjenza ta' wara l-bejgħ ta' reazzjonijiet marbuta ma' l-infużjoni żvelat ir-rappurtagġ ta' ċijanozi, ipoksija, takipnea, deni, rimettar, tertir ta' bard u eritema, li fihom xi wħud minn dawn ir-reazzjonijiet kienu severi.

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

ADRs għal Aldurazyme li kienu rrappurtati matul l-istudju ta' Fażi 3 u l-estensjoni tiegħu f'total ta' 45 pazjent li kellhom 5 snin jew aktar, u li kienu kkurati sa perijodu ta' 4 snin, huma elenkati hawn taħt bl-użu tal-kategoriji tal-frekwenza li ġejjin: komuni (ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $<1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $<1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $<1/1,000$ ), rari ħafna ( $<1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Minhabba l-popolazzjoni żgħira tal-pazjenti, ADR irrappurtata f'pazjent wiehed hi kklassifikata bħala komuni.

| MedDRA<br>Sistema tal-Klassi ta'<br>l-Organi          | Komuni ħafna                                                    | Komuni                                                                           | Mhux magħruf                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi fis-sistema immuni                           |                                                                 | Reazzjoni anafilattika                                                           | Sensittività eċċessiva                                                                                                                                                                        |
| Disturbi psikjatriċi                                  |                                                                 | Nuqqas ta' kwiet f'gismek                                                        |                                                                                                                                                                                               |
| Disturbi fis-sistema nervuża                          | Uġiġħ ta' ras                                                   | Parestesija, sturdament                                                          |                                                                                                                                                                                               |
| Disturbi fil-qalb                                     |                                                                 | Takikardija                                                                      | Bradikardija                                                                                                                                                                                  |
| Disturbi vaskulari                                    | Fwawar                                                          | Pressjoni baxxa, sfurija, kesħa periferali                                       | Ipertensjoni                                                                                                                                                                                  |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali        |                                                                 | Problemi respiratorji, qtugħ ta' nifs, sogħla                                    | Ċijanozi, ipoksija, takipnea, bronkospazmu, waqfien tan-nifs, edima fil-laringi, insuffiċjenza respiratorja, nefħa fil-faringi, <i>stridor</i> , disturb tal-ostruzzjoni tal-passaġġ tan-nifs |
| Disturbi gastro-intestinali                           | Tqalligh, uġiġħ addominali                                      | Rimettar, dijarea                                                                | Nefħa fix-xufftejn, nefħa fl-ilsien                                                                                                                                                           |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda    | Raxx                                                            | Anġjoedima, nefħa fil-wiċċ, urtikarja, ħakk, għaraq kiesaħ, alopeċja, iperidrozi | Eritema, edima fil-wiċċ,                                                                                                                                                                      |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi | Artropatija, artralġja, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estrematajiet | Uġiġħ muskuloskeletal                                                            |                                                                                                                                                                                               |

|                                                        |                                          |                                                                                                         |                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Deni, reazzjoni fil-post tal-injezzjoni* | Tertir, thoss is-shana, thoss il-ksieħ, għeja kbira, mard qisu influwenza, uġiħ fil-post tal-injezzjoni | Frug ta' likwidu, edima periferali                                                                  |
| Investigazzjonijiet                                    |                                          | Temperatura tal-ġisem li tiżdied, tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġnu                                  | Antikorp speċifiku għall-medicina, antikorpi ta' newtralizzazzjoni, żieda fil-pressurejoni tad-demm |

\* Waqt il-provi kliniċi u mill-esperjenza wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni/infużjoni kienu jinkludu l-aktar: nefħa, eritema, edima, skonfort, urtikarja, sfurija, makule u shana.

Pazjent wieħed b'kompromess tal-passaġġ tan-nifs li kien jeżisti minn qabel, żviluppa reazzjoni severa tliet sigħat mill-bidu ta' l-infużjoni (f'gimħa 62 tal-kura) li kienet tikkonsisti f'urtikarja u ostruzzjoni fil-pajp tan-nifs, li kienet teħtieġ trakeostomija. Dan il-pazjent kien pożittiv għal IgE.

Flimkien ma' dan, ftit pazjenti li kellhom storja medika fil-passat ta' disturb fin-naha ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs u disturb pulmonari marbut ma' MPS I, kellhom reazzjonijiet severi li kienu jinkludu bronkospazmu, waqfien respiratorju, u edema tal-wieċ (ara sezzjoni 4.4).

#### Popolazzjoni pedjatrika

ADRs għal Aldurazyme li kienu rrapportati matul studju ta' Fażi 2 f'total ta' 20 pazjent li kellhom inqas minn 5 snin u li kienu primarjamet tal-fenotipsever, u li kienu kkurati sa perijodu ta' 12-il xahar, huma elenkati hawn taħt. L-ADRs kienu kollha ta' intensità minn hafifa sa moderata.

| <b>MedDRA<br/>Sistema tal-Klassi ta' l-Organi</b>      | <b>MedDRA<br/>Terminu preferut</b>     | <b>Frekwenza</b> |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------|
| Disturbi fil-qalb                                      | takikardija                            | Komuni hafna     |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | deni                                   | Komuni hafna     |
|                                                        | tertir                                 | Komuni hafna     |
| Investigazzjonijiet                                    | żieda fil-pressurejoni tad-demm        | Komuni hafna     |
|                                                        | tnaqqis fis-saturazzjoni ta' l-ossiġnu | Komuni hafna     |

Fi studju ta' fażi 4, 33 pazjent b'MPS I irċiew minn 1 sa 4 korsijiet ta' doża: 100 U/kg IV kull gimħa (doża rakkomandata), 200 U/kg IV kull gimħa, 200 U/kg IV kull gimagħtejn jew 300 U/kg IV kull gimagħtejn. Il-grupp tad-doża rakkomandata kellu l-inqas numru ta' pazjenti li garrbu ADRs u IARs. It-tip ta' IARs kienu simili għal dawk li kienu osservati fi studji kliniċi oħrajn.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### Immunogeniċità

Kważi l-pazjenti kollha żviluppaw antikorpi IgG għal laronidase. Il-bieċa l-kbira tal-pazjenti kellhom serokonverżjoni fi żmien 3 xhur mill-bidu tal-kura; għalkemm is-serokonverżjoni f'pazjenti taħt il-5 snin b'fenotip iktar sever seħħet l-aktar fi żmien xahar (medja ta' 26 jum kontra 45 jum f'pazjenti li kellhom 5 snin jew aktar). Sat-tmiem ta' l-istudju ta' Fażi 3 (jew fiż-żmien li l-pazjent hareġ kmieni mill-istudju), 13/45 pazjent ma kellhom l-ebda antikorpi li setghu jkunu osservati permezz ta' l-assaġġ radioimmunoprecipitation (RIP), li kienu jinkludu 3 pazjenti li qatt ma kellhom serokonverżjoni. Pazjenti li ma kellhomx antikorpi jew livelli baxxi ta' antikorpi wrew tnaqqis qawwi fil-livell ta' GAG fl-awrina, filwaqt li pazjenti b'titres għoljin ta' antikorpi wrew tnaqqis varjabbli fil-livell ta' GAG fl-awrina. Barra minn hekk, titres oġhla ta' ADA ġew osservati wkoll f'pazjenti b'Reġistru ta' MPS I b'mard sever. Pazjenti b'titres oġhla ta' ADA b'mod persistenti kellhom tendenza li jkollhom inqas tnaqqis fil-livell ta' GAG fl-awrina.

Fl-istudji ta' Fażi 2 u 3, 60 pazjent kienu ttestjati għal effetti li jinnewtralizzaw *in vitro*. Erba' pazjenti (tlieta fl-istudju ta' Fażi 3 u wieħed fl-istudju ta' Fażi 2) urew inibizzjoni *in vitro* ta' attività

enzimatika laronidase, li ma deherx li kellha impatt fuq l-effikaċja klinika u/jew tnaqqis tal-GAG urinarju.

F'pazjenti li sejrjn għall-aġar mill-aspett kliniku, wiehed għandu jikkunsidra li ssir evalwazzjoni tal-livell tal-GAGs fl-awrina, tal-ADA u tal-antikorpi li jinnewtralizzaw.

Il-preżenza ta' l-antikorpi ma kinitx marbuta b'mod konsistenti ma' l-inċidenza ta' IARs, għalkemm il-bidu ta' IARs tipikament ikkoinċida mal-formazzjoni ta' antikorpi ta' IgG. Provi kliniċi u studji ta' osservazzjoni wrew li numru żgħir biss ta' pazjenti ttestjaw pożittivi għall-antikorpi IgE. L-iżvilupp ta' antikorpi IgE jista' jkun assoċjat ma' sensitività eċċessiva jew ma' reazzjonijiet anafilattiċi.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

L-għoti mhux kif xieraq ta' laronidase (doża eċċessiva u/jew rata ta' infużjoni oghla minn dik rakkomandata) jista' jkun assoċjat ma' reazzjonijiet avversi tal-mediċina. L-għoti ta' laronidase b'mod mgħaġġel hafna jista' jirriżulta f'tqalligh, uġigh addominali, uġigh ta' ras, sturdament u dispnea.

F'dawn is-sitwazzjonijiet u skont l-istat kliniku tal-pazjent, l-infużjoni għandha titwaqqaf jew ir-rata tal-infużjoni mnaqqsa minnufih. Jekk ikun xieraq mil-lat mediku, jista' jkun indikat intervent aktar 'il quddiem.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Enzimi.  
Kodiċi ATC: A16AB05.

#### Marda MPS I

Problemi tal-ħażna tal-mucopolysaccharide huma kkawżati mid-defiċjenza ta' enzimi lisosomali speċifiċi li huma meħtieġa għall-kataboliżmu ta' glycosaminoglycans (GAGs). MPS I hu disturb eteroġenu u multisistemiku li hu kkaratterizzat mid-defiċjenza ta'  $\alpha$ -L-iduronidase, hydrolase lisosomali li jikkatalizza l-idrolisi ta' residwi  $\alpha$ -L-iduronic terminali ta' dermatan sulfate u heparan sulfate. Attività mnaqqsa jew assenti ta'  $\alpha$ -L-iduronidase tirriżulta fl-akkumulazzjoni tal-GAGs, dermatan sulfate u heparan sulfate f'hafna tipi ta' ċelluli u tessuti.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ir-raġuni fundamentali tat-terapija tas-sostituzzjoni ta' l-enzimi hi biex tregġa' lura għan-normal livell ta' attività enzimatika li jkun suffiċjenti biex jidrolizza s-substrat akkumulat, u biex ma jhallix li ssir akkumulazzjoni addizzjonali. Wara l-infużjoni fil-vini, laronidase jitneħħa malajr miċ-ċirkulazzjoni u jkun assorbit miċ-ċelluli fil-lisosomi, x'aktarx permezz tar-riċetturi mannose-6 phosphate.

Laronidase ppurifikat hu glikoproteina b'piż molekulari ta' madwar 83 kDa. Laronidase jikkonsisti f'628 amino acids wara l-cleavage tat-terminus N. Il-molekula fiha 6 siti ta' modifikazzjonijiet N-linked ta' oligosaccharide.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Saru tliet studji kliniċi b'Aldurazyme biex jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà tiegħu. Studju kliniku kkonċentra primarjament fuq l-evalwazzjoni ta' l-effett ta' Aldurazyme fuq il-manifestazzjonijiet sistemiċi ta' MPS I bħal ħila batuta li wiehed jissaporti t-tbatija, mard restrittiv fil-pulmun, ostruzzjoni



fin-naħa ta' fuq tal-pajp tan-nifs, tnaqqis fil-medda tal-moviment tal-ġogi, epatomegalija u indeboliment tal-vista. Studju wieħed evalwa primarjament is-sigurtà u l-farmakokinetika ta' Aldurazyme f'pazjenti li kellhom inqas minn 5 snin, iżda xi kejl ta' l-effikaċja kien inkluz ukoll. It-tielet studju sar biex jevalwa l-farmakodinamika u s-sigurtà ta' korsijiet ta' doża differenti ta' Aldurazyme.

S'issa m'hemm l-ebda informazzjoni klinika li turi xi benefiċċju tal-manifestazzjonijiet newroloġiċi tad-disturb.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Aldurazyme kienu evalwati fi Studju ta' Fażi 3 li kien randomised, double-blind u kkontrollat bil-placebo li sar fuq 45 pazjent li kellhom minn 6 sa 43 sena. Għalkemm il-pazjenti li kienu jirrappreżentaw il-firxa sħiħa ta' l-ispektrum tal-marda kienu rreġistrati, il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom il-fenotip intermedju, u pazjent wieħed biss kellu l-fenotip sever. Il-pazjenti rreġistrati kellhom Forced Vital Capacity (FVC) ta' inqas minn 80% tal-valur imbassar, u kellhom ikunu kapaċi jibqgħu bilwieqfa għal 6 minuti u jimxu 5 metri. Il-pazjenti rċievew jew 100 U/kg ta' Aldurazyme jew il-placebo kull ġimgħa għal total ta' 26 ġimgħa. Ir-rizultati aħħarin ta' l-effikaċja kienu tibdil fil-perċentwali tal-FVC normali imbassra u d-distanza assoluta li mxew fit-test tal-mixja ta' 6 minuti (6MWT). Sussegwentement, il-pazjenti kollha rreġistraw fi studju ta' estensjoni open label fejn kollha ngħataw 100 U/Kg ta' Aldurazyme kull ġimgħa għal 3.5 snin addizzjonali (182 ġimgħa).

Wara 26 ġimgħa ta' terapija, il-pazjenti li kienu kkurati b'Aldurazyme wrew funzjoni respiratorja mtejbja u kapaċità tal-mixi kif imqabbla mal-placebo kif indikat hawn taħt.

|                                                   | <b>Fażi 3, 26 ġimgħa ta' kura meta mqabbla mal-placebo</b> |      |         |                                |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------|---------|--------------------------------|
|                                                   |                                                            |      | valur p | Intervall tal-kunfidenza (95%) |
| <b>Perċentwali mbassar FVC (punt perċentwali)</b> | medja                                                      | 5.6  | -       |                                |
|                                                   | medjan                                                     | 3.0  | 0.009   | 0.9 - 8.6                      |
| <b>6MWT (metri)</b>                               | medja                                                      | 38.1 | -       |                                |
|                                                   | medjan                                                     | 38.5 | 0.066   | -2.0 - 79.0                    |

L-istudju ta' estensjoni *open label* wera titjib u/jew il-manteniment ta' dawn l-effetti sa 208 ġimgħat fil-grupp ta' Aldurazyme/Aldurazyme u sa 182 ġimgħa fil-grupp tal-Placebo/Aldurazyme kif indikat fit-tabella hawn taħt.

|                                                            | <b>Aldurazyme/Aldurazyme</b> | <b>Placebo/Aldurazyme</b> |
|------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|
|                                                            | Wara 208 ġimgħa              | Wara 182 ġimgħa           |
| <b>Bidla medja jibdlu mil-linja bażi ta' qabel il-kura</b> |                              |                           |
| Perċentwali mbassar FVC (%) <sup>1</sup>                   | - 1.2                        | - 3.3                     |
| 6 MWT (metri)                                              | + 39.2                       | + 19.4                    |
| Indiċi ta' l-Apnea/Ipopnea (AHI)                           | - 4.0                        | - 4.8                     |
| Medda tal-Moviment tal-liwi ta' l-ispallejn (gradi)        | + 13.1                       | + 18.3                    |
| CHAQ/HAQ Indiċi tad-Dizabilità <sup>2</sup>                | - 0.43                       | - 0.26                    |

<sup>1</sup> It-tnaqqis fil-perċentwali mbassar tal-FVC mhuwiex klinikament sinifikanti fuq dan il-perijodu, u l-volumi assoluti tal-pulmun komplew jiżdiedu fi proporzjon mat-tibdil fit-tul f'pazjenti pedjatriċi li kienu qed jikbru.

<sup>2</sup> Iż-żewġ gruppi qabżu d-differenza importanti klinikament minima (-0.24)

Mis-26 pazjenti b'volumi anormali tal-fwied fil-linja ta' qabel il-kura, 22 (85%) kisbu daqs normali tal-fwied sat-tmien ta' l-istudju. Kien hemm tnaqqis mghaġġel fit-tnehhija tal-GAG (µg/mg kreatinina) fl-awrina fi żmien l-ewwel 4 ġimgħat, li kompli matul il-bqija ta' l-istudju. Il-livelli ta'

GAG fl-awrina naqsu b'77% u 66% fil-gruppi tal-Placebo/Aldurazyme u Aldurazyme/Aldurazyme, rispettivamente; fit-tmiem ta' l-istudju, terz tal-pazjenti (15 minn 45) kienu laħqu livelli normali ta' GAG fl-awrina.

Biex jindirizza l-eterogeneità fil-manifestazzjoni tal-marda fil-pazjenti, bl-użu ta' riżultat aħħari kompost li kien juri t-total tal-bidliet klinikament sinifikanti ta' hames fatturi varjabbli ta' l-effikaċja (percentwali imbassra tal-FVC normali, distanza 6MWT, medda tal-moviment tal-liwi ta' l-ispallejn, AHL, u ċarezza tal-vista), ir-rispons globali kien titjib f'26 pazjent (58%), l-ebda bidla f'10 pazjenti (22%), u deterjorament f'9 pazjenti (20%).

Sar studju ta' sena ta' Fażi 2, open-label, li primarjament evalwa s-sigurtà u l-farmakokinetika ta' Aldurazyme f'20 pazjent li kellhom inqas minn 5 snin meta kienu rreġistrati fl-istudju (16-il pazjent b'fenotip sever u 4 b'fenotip intermedju). Il-pazjenti kienu skedati biex jirċievu infużjonijiet ta' Aldurazyme 100 U/kg kull ġimgħa għal tul ta' żmien totali ta' 52 ġimgħa. Erba' pazjenti kellhom żidiet fid-dożaġġ għal 200 U/kg fl-aħħar 26 ġimgħa minhabba livelli għoljin ta' GAG fl-awrina f'Ġimgħa 22.

Tmintax-il pazjent temmew l-istudju. Aldurazyme kien ittolerat tajjeb meta ngħataw iż-żewġ dożaġġi. Il-medja tal-livell ta' GAG fl-awrina naqset b'50% f'Ġimgħa 13 u tnaqqset b'61% fit-tmiem ta' l-istudju. Meta l-istudju tlesta, il-pazjenti kollha wrew tnaqqis fid-daqs tal-fwied u 50% (9/18) minnhom kellhom daqs normali tal-fwied. Il-proporzjon ta' pazjenti b'ipertrofija ventrikulari hafifa tax-xellug naqas minn 53% (10/19) għal 17% (3/18), u l-medja tal-piż ventrikulari tax-xellug normalizzat għall-erja tas-superfiċje tal-ġisem naqas b'0.9 Punteġġ Z (n=17). Diversi pazjenti wrew żieda fit-tul (n=7) u fil-piż (n=3) għall-Punteġġ Z ta' l-età. Il-pazjenti aktar żgħar fl-età bil-fenotip sever (< 2.5 snin) u l-4 pazjenti kollha bil-fenotip intermedju, urew rata normali ta' żvilupp mentali, filwaqt li pazjenti akbar fl-età b'fenotip sever kellhom titjib limitat jew l-ebda progress fil-konjizzjoni.

Studju ta' fażi 4 sar biex jevalwa l-effetti farmakodinamiċi fuq il-GAGs urinarij, il-volum tal-fwied, u 6MWT, ta' korsijiet ta' doża differenti ta' Aldurazyme. F'dan l-istudju *open label* ta' 26 ġimgħa, 33 pazjenti MPS I irċievew minn 1 sa 4 korsijiet ta' doża ta' Aldurazyme: 100 U/kg IV kull ġimgħa (doża rakkomandata), 200 U/kg IV kull ġimgħa, 200 U/kg IV kull ġimgħa jew 300 U/kg IV kull ġimgħa. Ma ntwera l-ebda benefiċċju definit b'dożi oġġla mid-doża rakkomandata. Il-kors ta' 200 U/kg IV kull ġimgħa jista' jkun alternattiva aċċettabbli għal pazjenti li għandhom diffikultà biex jirċievu l-infużjonijiet kull ġimgħa; madankollu, m'hemm l-ebda evidenza li l-effikaċja klinika fit-tul ta' dawn iż-żewġ korsijiet tad-doża hi ekwivalenti.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ġħoti fil-vini ta' laronidase b'hin ta' l-infużjoni ta' 240 minuta u b'doża ta' 100 U/kg ta' piż tal-ġisem, il-proprietajiet farmakokinetiċi tkejlu f'Ġimgħat 1, 12 U 26.

| Parametru                       | Infużjoni 1   | Infużjoni 12  | Infużjoni 26  |
|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                                 | Medja ± SD    | Medja ± SD    | Medja ± SD    |
| <b>C<sub>max</sub> (U/ml)</b>   | 0.197 ± 0.052 | 0.210 ± 0.079 | 0.302 ± 0.089 |
| <b>AUC<sub>∞</sub> (h•U/ml)</b> | 0.930 ± 0.214 | 0.913 ± 0.445 | 1.191 ± 0.451 |
| <b>CL (ml/min/kg)</b>           | 1.96 ± 0.495  | 2.31 ± 1.13   | 1.68 ± 0.763  |
| <b>V<sub>z</sub> (l/kg)</b>     | 0.604 ± 0.172 | 0.307 ± 0.143 | 0.239 ± 0.128 |
| <b>V<sub>ss</sub> (l/kg)</b>    | 0.440 ± 0.125 | 0.252 ± 0.079 | 0.217 ± 0.081 |
| <b>t<sub>1/2</sub> (sigħat)</b> | 3.61 ± 0.894  | 2.02 ± 1.26   | 1.94 ± 1.09   |

Is-C<sub>max</sub> wera żieda matul iż-żmien. Il-volum tad-distribuzzjoni naqas mat-tkomplija tal-kura, u dan kien possibbilment marbut mal-formazzjoni ta' l-antikorpi u/jew mat-tnaqqis fil-volum tal-fwied. Il-profil farmakokinetiku f'pazjenti li kellhom inqas minn 5 snin kien simili għal dak ta' pazjenti li kellhom iktar żmien u li kienu affettwati b'mod inqas sever.

Laronidase hu proteina u hu mistenni li jiddegrada metabolikament permezz ta' l-idrolisi tal-peptidi. Konsegwentement, l-indeboliment fil-funzjoni tal-fwied mhux mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' laronidase b'mod li hu klinikament sinifikanti. It-tneħħija renali ta' laronidase hi kkunsidrata bħala rotta minuri għat-tneħħija (ara sezzjoni 4.2).

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Informazzjoni li mhix klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi waħidhom, effett tossiku minn dozi ripetuti u l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Il-potenzjal ġenotossiku u karcinoġeniku mhux mistenni.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sodium chloride  
Sodium phosphate monobasic, monohydrate  
Sodium phosphate dibasic, heptahydrate  
Polysorbate 80  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jablux miegħu, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmijin f'sezzjoni 6.6..

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kunjetti mhux miftuħa:  
3 snin

Soluzzjonijiet dilwiti:  
Mill-aspett mikrobijoloġiku dwar is-sigurtà, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-ħażna tal-prodott waqt l-użu m'għandhiex tkun ta' iktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C, dejjem jekk id-dilwizzjoni tkun seħħet taht kundizzjonijiet asettici kkontrollati u validati.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Ahżen fi friġġ (2°C – 8°C).

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

5 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni f'kunjett (ħgieġ ta' tip I) b'tapp (lastku siliconised tal-chlorobutyl) u sigill (aluminju) b'għatu flip-off (polypropylene).

Daqsijiet tal-pakketti: 1, 10 u 25 kunjett  
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

Kull kunjett ta' Aldurazyme hu intenzjonat biex jintuża darba biss. Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jkun dilwit b'soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride

billi tuża t-teknika asettika. Hu rakkomandat li s-soluzzjoni dilwita ta' Aldurazyme tinghata lill-pazjenti permezz ta' sett ta' l-infużjoni mgħammar b'filtru *in-line* ta' 0.2 µm.

Aldurazyme 100 U/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni rrikostitwit f'0.9% sodium chloride għandu osmolalità ta' 415 – 505 mOsm/kg u pH ta' 5.2 – 5.9.

#### **Preparazzjoni ta' l-Infużjoni ta' Aldurazyme (Uża t-Teknika Asettika)**

- Iddeċiedi n-numru ta' kunjetti li trid tiddilwa, skond il-piż tal-pazjent individwali. Ohroġ il-kunjetti li teħtieġ mill-frigġ madwar 20 minuta qabel sabiex tippermettilhom jilħqu t-temperatura tal-kamra (taħt 30°C).
- Qabel id-dilwizzjoni, eżamina kull kunjett għal xi frak jew xi tibdil fil-kulur. Is-soluzzjoni ċara sa kemm kemm opalexxenti, u bla kulur jew isfar ċar, għandha tkun ħielsa minn partikuli viżibbli. Tużax kunjetti li jkun fihom xi partikuli jew li jkunu biddlu l-kulur.
- Iddeċiedi l-volum totali ta' infużjoni bbażat fuq il-piż tal-pazjent individwali, jew 100 ml (jekk il-piż tal-ġisem hu ta' 20 kg jew inqas) jew 250 ml (jekk il-piż tal-ġisem hu ta' iktar minn 20 kg) ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' 0.9% ta' sodium chloride.
- Iġbed u armi volum tas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride mill-borża ta' l-infużjoni li jkun daqs il-volum totali ta' Aldurazyme li jrid jiġi miżjud.
- Iġbed il-volum meħtieġ mill-kunjetti ta' Aldurazyme u hallat il-volumi li għbidt.
- Żid il-volumi mħallta ta' Aldurazyme mas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride.
- Hallat is-soluzzjoni għall-infużjoni bil-mod.
- Qabel ma tuża s-soluzzjoni, eżaminaha viżwalment biex tara jekk hemmx xi frak. Soluzzjonijiet trasparenti, mingħajr kulur u mingħajr partikuli viżibbli biss għandhom jintużaw.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

#### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, L-Olanda

#### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/253/001-003

#### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10 ta' Ġunju, 2003

Data tal-aħħar tiġdid: 10 ta' Ġunju, 2008

#### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ  
TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

BioMarin Pharmaceutical Inc, Galli Drive Facility, 46 Galli Drive, Novato, CA 94949, Stati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-  
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-  
TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U  
EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**Messaġġi importanti tal-miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH-*Marketing Authorization Holder*) għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn laronidase jkun qiegħed fis-suq u/jew l-infużjoni d-dar tkun awtorizzata, il-professjonisti kollha fil-kura tas-saħħa (HCPs- *Healthcare Professionals*) li huma mistennija li jordnaw, jippreparaw u jagħtu laronidase ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-gwida edukattiva li ġejja li għandha tiġi mqassma skont il-htigijiet lokali/is-sistema nazzjonali tas-saħħa:

- Gwida għall-infużjoni d-dar għall-HCP

Barra minn hekk, il-gwida edukattiva li ġejja se tiġi mogħtija lill-pazjenti/persuni li qed jiehdu ħsiebhom mill-ispeċjalista tagħhom li qed jiehu ħsieb it-trattament /li ordna l-mediċina li rċieva l-materjal mill-MAH.

- Gwida għall-infużjoni d-dar għall-pazjent/persuna li qed tiehu ħsiebu li tinkludi Djarju tal-Infużjoni

**Materjal edukattiv għall-Professjonist fil-Kura tas-Saħħa: Gwida għall-infużjoni d-dar għall-HCP**

Il-gwida għall-HCP fiha din l-informazzjoni prinċipali li ġejja dwar is-sigurtà li tghin l-HCPs fl-immaniġġjar ta' pazjenti li qed jirċievu laronidase fl-ambjent tad-dar.

**Informazzjoni għall-HCPs li qed jordnaw laronidase:**

- Il-kriterji li jiddeterminaw l-eligibilità għall-infużjoni d-dar
- Il-bżonnijiet u l-organizzazzjoni tal-infużjoni d-dar inkluż it-tagħmir, it-trattament ta' qabel u trattamenti ta' emerġenza

**Informazzjoni għall-HCPs li se jagħtu laronidase**

- Evalwazzjoni medika tal-pazjent qabel l-ghoti tal-infużjoni d-dar
- Il-bżonnijiet u l-organizzazzjoni tal-infużjoni d-dar inkluż it-tagħmir, it-trattament ta' qabel u trattamenti ta' emerġenza
- Dettalji dwar il-preparazzjoni u l-ghoti ta' laronidase inklużi l-istadji kollha tal-preparazzjoni, rikostituzzjoni, dilwizzjoni u għoti
- Informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi assoċjati mar-reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni u l-azzjonijiet irrakkomandati għall-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi għall-medicina (*ADRs - adverse drug reactions*) meta jseħħu s-sintomi.

**Materjal edukattiv għall-pazjent: Gwida għall-infużjoni d-dar għall-pazjent/persuna li qed tiehu ħsiebu**

Il-gwida għall-pazjent/min qed jiehu ħsiebu fiha din l-informazzjoni prinċipali li ġejja dwar is-sigurtà:

- Informazzjoni dwar ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inklużi s-sinjali u s-sintomi ta' sensittività eċċessiva u l-azzjonijiet irrakkomandati meta jseħħu s-sintomi.
- Djarju tal-Infużjoni li jista' jintuża biex jitnizzlu l-infużjonijiet u jiġu ddokumentati kwalunkwe Reazzjoni Assoċjata mal-Infużjoni (IARs- *Infusion-Associated Reactions*) li għandhom x'jaqsmu mal-prodott, inkluż reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku qabel, waqt jew wara l-infużjoni.

### **ANNESS III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA TAL-KARTUN TA' BARRA (1 KUNJETT, 10 KUNJETTI, 25 KUNJETT)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Aldurazyme 100 U/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
laronidase

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

1 ml fih 100 U ta' laronidase.  
Kull kunjett ta' 5 ml fih 500 U ta' laronidase.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti:  
Sodium chloride,  
Sodium phosphate monobasic monohydrate,  
Sodium phosphate dibasic heptahydrate,  
Polysorbate 80,  
Ilma għall-injezzjonijiet

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

1 kunjett ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.  
10 kunjetti ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.  
25 kunjett ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal gol-vini.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Jintuża darba biss.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kwalunkwe soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/253/001 1 Kunjett

EU/1/02/216/002 10 Kunjetti

EU/1/03/253/003 25 Kunjetti

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</b> |
|---------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN<br/>KUNJETT</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Aldurazyme 100 U/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Iaronidase  
Użu għal ġol-vini

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

JIS

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lott

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

5 ml

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

Aħżen f' temperatura ta' 2°C – 8°C.

Sanofi B.V. - NL

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**

### **Aldurazyme, 100 U/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Laronidase**

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Aldurazyme u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Aldurazyme
3. Kif jingħata Aldurazyme
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Aldurazyme
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhu Aldurazyme u għalxiex jintuża**

Aldurazyme jintuża biex jikkura pazjenti bil-marda MPS I (Mucopolysaccharidosis I). Jingħata biex jikkura manifestazzjonijiet mhux newroloġiċi tal-marda.

Nies li jkollhom il-marda MPS I, jew ikollhom livell baxx jew l-ebda livell ta' enzima msejha  $\alpha$ -L-iduronidase, li tkisser sustanzi speċifiċi (glycosaminoglycans) fil-ġisem. Bħala riżultat, dawn is-sustanzi ma jtkissrux u ma jkunux ipproċessati mill-ġisem kif suppost. Jakkumulaw f'ħafna tessuti fil-ġisem, u dan jikkawża s-sintomi ta' MPS I.

Aldurazyme hu enzima artifiċjali msejha laronidase. Din tista' tissostitwixxi l-enzima naturali li tkun nieqsa fil-marda MPS I.

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Aldurazyme**

#### **M'għandekx tingħata Aldurazyme**

Jekk inti allergiku għal laronidase jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

#### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tuża Aldurazyme.

Ikkuntattja minnufih lit-tabib tiegħek jekk it-trattament b'Aldurazyme jikkawża:

- Reazzjonijiet allergiċi, inkluż anafilassi (reazzjoni allergika severa) – ara taħt sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”. Xi wħud minn dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Is-sintomi jistgħu jinkludu distress/insuffiċjenzja respiratorja (il-pulmuni ma jkunux kapaċi jaħdmu sew), stridor (ħoss b'frekwenza għolja meta tieħu n-nifs) u disturbi oħra minħabba ostruzzjoni fil-pajpijiet tan-nifs, in-nifs jittieħed b'mod mgħaġġel, kontrazzjoni eċċessiva tal-muskoli tal-pajp tan-nifs li tikkawża diffikultà biex tieħu n-nifs (bronkospazmu), nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti tal-ġisem (ipossija), pressjoni baxxa tad-dem, rata baxxa tat-taħbit tal-qalb, jew raxx bil-ħakk (urtikarja).

- Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni, jiġifieri kwalunkwe effett sekondarju li jsehh matul l-infużjoni jew sat-tmien tal-jum tal-infużjoni (ara taht sezzjoni 4 “Effetti Sekondarji Possibbli” aktar ’l isfel għas-sintomi).

Jekk dawn ir-reazzjonijiet isehhu, l-infużjoni ta’ Aldurazyme għandha titwaqqaf immedjatament, u t-tabib se jibdielek trattament xieraq.

Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu partikularment severi jekk ikollok ostruzzjoni fin-naħa ta’ fuq fil-pajp tan-nifs marbuta ma’ MPS I, li tkun teżisti minn qabel.

Tista’ tingħata mediċini addizzjonali biex jgħinu jipprevnu reazzjonijiet tat-tip allergiku, bħal antistamini, mediċini biex inaqsu d-deni (eż. paracetamol) u/jew kortikosteroidi.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi wkoll jekk tistax tkompli tirċievi Aldurazyme.

### **Mediċini ohra u Aldurazyme**

Għarraf lit-tabib tiegħek jekk qed tuża mediċini li fihom chloroquine jew procaine, minhabba riskju possibbli ta’ tnaqqis ta’ l-azzjoni ta’ Aldurazyme.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tiehu xi mediċina ohra.

### **Tqala, treddigh u fertilità**

M’hemmx esperjenza biżżejjed dwar l-użu ta’ Aldurazyme f’nisa tqal. M’għandekx tingħata Aldurazyme waqt it-tqala jekk m’hemmx bżonn ċar.

Mhux magħruf jekk Aldurazyme jidhirx fil-ħalib tas-sider. Hu rakkomandat li t-treddigh jitwaqqaf matul il-kura b’Aldurazyme.

L-ebda informazzjoni mhi disponibbli dwar l-effetti ta’ Aldurazyme fuq il-fertilità.

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tuża din il-mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta’ magni**

Ma saru l-ebda studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u tuża l-magni.

### **Aldurazyme fih sodium**

Dan il-prodott mediċinali fih 30 mg ta’ sodium, (il-komponent ewlieni f’melħ ohxon/fin) f’kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 1.5 % tat-tehid massimu rakkomandat ta’ kuljum mid-dieta ta’ sodium għal adult.

## **3. Kif jingħata Aldurazyme**

### Istruzzjonijiet għall-użu - dilwizzjoni u għoti

Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jkun dilwit qabel l-għoti u hu għall-użu għal ġol-vini (ara l-informazzjoni għal professjonisti fil-qasam tas-saħħa).

L-għoti ta’ Aldurazyme għandu jsir fi sfond kliniku adattat fejn tagħmir tar-risuxitazzjoni għandu jkun disponibbli fil-pront, biex emergenzi mediċi jkunu jistgħu jiġu mmanigġjati.

### L-infużjoni d-dar

It-tabib tiegħek jista’ jikkunsidra li tista’ tiehu l-infużjoni ta’ Aldurazyme d-dar jekk huwa sikur u konvenjenti biex tagħmel hekk. Jekk ikollok xi effett sekondarju waqt l-infużjoni ta’ Aldurazyme, membru tal-istaff tiegħek tal-infużjoni d-dar jista’ jwaqqaf l-infużjoni u jibda trattament mediku xieraq.

### Dożaġġ

Il-kors tad-dożaġġ rakkomandat ta’ Aldurazyme hu ta’ 100 U/kg ta’ piż tal-ġisem, mogħti darba kull ġimgħa bħala infużjoni ġol-vini. Ir-rata inizjali ta’ l-infużjoni ta’ 2 U/kg/sieġha tista’ tiżdied b’mod



gradwali kull hmistax-il minuta, jekk tkun ittollerata, sa massimu ta' 43 U/kg/siegħa. Il-volum kollu ta' l-ghoti għandu jingħata f'madwar 3-4 sigħat.

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Jekk ma tingħatax infużjoni ta' Aldurazyme**

Jekk tkun insejt tiegħu infużjoni ta' Aldurazyme, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

### **Jekk tingħata Aldurazyme aktar milli suppost**

Jekk id-doża ta' Aldurazyme li tingħata hija għolja wisq jew l-infużjoni hija mgħaġġla wisq, jistgħu jseħhu reazzjonijiet avversi tal-medicina. Meta wiehed jirċievi infużjoni mgħaġġla ħafna ta' Aldurazyme din tista' tikkawża tqalligh, uġigh addominali, uġigh ta' ras, sturdament u diffikultà biex tiegħu n-nifs (dispnea). F'dawn is-sitwazzjonijiet, l-infużjoni għandha titwaqqaf jew ir-rata tal-infużjoni mnaqqsa minnufih. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk ikunx hemm bżonn ta' aktar intervent. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji kienu osservati primarjament waqt li l-pazjenti kienu qed jingħataw il-medicina jew ftit wara (reazzjonijiet marbuta ma' l-infużjoni). Jekk ikollok xi reazzjoni bħal din, għandek **tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament**. In-numru ta' dawn ir-reazzjonijiet naqas aktar ma l-pazjenti damu fuq Aldurazyme. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu ta' intensità ħafifa jew moderata. Madankollu, reazzjoni allergika severa (reazzjoni anafilattika) ġiet osservata f'pazjenti matul jew sa 3 sigħat wara l-infużjonijiet b'Aldurazyme. Xi ftit mis-sintomi ta' reazzjoni allergika severa bħal din kienu ta' periklu għall-ħajja u kienu jinkludu diffikultà biex tiegħu n-nifs, nefha fil-gerżuma, pressjoni tad-demm baxxa, u livell baxx ta' ossiġnu. Ftit pazjenti li kellhom storja medika fil-passat ta' involviment tal-passaġġ ta' fuq tan-nifs u pulmonari marbut ma' MPS I, kellhom reazzjonijiet severi li jinkludu bronkospazmu (il-passaġġ tal-arja jidjiegħ), waqfien respiratorju, u nefha fil-wiċċ. Il-frekwenza ta' bronkospazmu u waqfien respiratorju mhijiex magħrufa. Il-frekwenza ta' reazzjoni allergika severa (reazzjoni anafilattika) u nefha fil-wiċċ hi kkunsidrata li hi komuni u tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10.

Sintomi komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10) li ma kinux serji jinkludu

- uġigh ta' ras,
- tqalligh,
- uġigh addominali,
- raxx,
- mard fil-ġogi,
- uġigh fil-ġogi,
- uġigh fid-dahar,
- uġigh fid-dirgħajn jew fir-riglejn,
- fwawar,
- deni, tertir,
- zieda fir-rata tat-taħbit tal-qalb,
- zieda fil-pressjoni tad-demm,
- reazzjoni fis-sit tal-infużjoni bħal nefha, ħmura, akkumulazzjoni ta' fluwidu, skonfort, raxx bil-ħakk, kulur pallidu tal-ġilda, tibdil fil-kulur tal-ġilda, jew sensazzjoni ta' shana

Effetti sekondarji oħrajn jinkludu dawn li ġejjin:

**Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

- zieda fit-temperatura tal-ġisem
- tnefnim
- sturdament
- sogħla
- diffikultà biex tieħu n-nifs
- rimettar
- dijarea
- nefħa ta' malajr minn taħt il-ġilda f'postijiet bħall-wieċ, il-gerżuma, id-dirġajn u r-riġlejn li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jekk il-gerżuma tibblokkja l-pajp tan-nifs
- urtikarja
- ħakk
- telf ta' xagħar
- għaraq kiesaħ, għaraq eċċessiv
- uġiġħ tal-muskoli
- sfurija
- idejn jew saqajn keshin
- thoss is-sħana, thoss il-ksieħ
- għeja kbira
- mard bħal dak ta' l-influenza
- uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni
- nuqqas ta' kwiet f'ġismek

#### **Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)**

- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- rata baxxa hafna tat-taħbit tal-qalb li mhijiex normali
- zieda fil-pressure tad-demem jew li tkun għolja wisq li mhijiex normali
- nefħa fil-laringi
- kulur kahlani tal-ġilda (minhabba livelli aktar baxxi ta' ossiġnu fid-demem)
- teħid ta' nifs mgħaġġel
- ħmura tal-ġilda
- tnixxija tal-medicina fit-tessut tal-madwar is-sit tal-injezzjoni, fejn tista' tikkawża xi dannu
- il-pulmuni ma jkunux kapaċi jaħdmu sew (insufficjenza respiratorja)
- nefħa fil-gerżuma
- hoss b'frekwenza għolja meta tieħu n-nifs
- ostruzzjoni tal-pajpijiet tan-nifs li tikkawża diffikultà biex tieħu n-nifs
- nefħa fix-xufftejn
- nefħa fl-ilsien
- nefħa speċjalment tal-għekiesi u tas-saqajn minhabba ż-żamma tal-fluwidi
- antikorp speċifiku għall-medicina, proteina fid-demem li għet magħmula bħala rispons għall-medicina
- antikorp li jinnewtralizza l-effett tal-medicina

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Aldurazyme**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

M'għandekx tinghata din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara l-ittri JIS.

Kunjetti mhux miftuħa:

Aħżen fi frigg (2°C – 8°C).

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Aldurazyme**

- Is-sustanza attiva hi laronidase. Millitru wiehed tas-soluzzjoni fil-kunjett fih 100 U ta' laronidase. Kull kunjett ta' 5 ml fih 500 U ta' laronidase.
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium chloride, sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.

### **Kif jidher Aldurazyme u l-kontenut tal-pakkett**

Aldurazyme hu fornut bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Hu soluzzjoni ċara sa kemm kemm opalexxenti, u bla kulur jew isfar ċar.

Daqs tal-pakkett: 1, 10 u 25 kunjett f'kull kaxxa tal-kartun. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, L-Olanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel: +36 1 505 0050

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Malta**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Česká republika**  
Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Nederland**  
Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Danmark**  
sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Norge**  
sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: + 47 67 10 71 00

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 7013

**Österreich**  
sanofi-aventis GmbH  
Tel: + 43 1 80 185 - 0

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Polska**

Sanofi Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

-----  
It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Kull kunjett ta' Aldurazyme hu intenzjonat biex jintuża darba biss. Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jkun dilwit b' soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride billi tuża t-teknika aseptika. Hu rakkomandat li s-soluzzjoni dilwita ta' Aldurazyme tingħata lill-pazjenti permezz ta' sett ta' l-infużjoni mghammar b' filtru in-line ta' 0.2 µm.

Mill-aspett mikrobijoloġiku dwar is-sigurtà, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-ħażna tal-prodott waqt l-użu m'għandhiex tkun ta' iktar minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2°C - 8°C, dejjem jekk id-dilwizzjoni tkun seħħet taħt kundizzjonijiet aseptici kkontrollati u validati.

Aldurazyme m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra fl-istess infużjoni.

#### **Preparazzjoni ta' l-Infużjoni ta' Aldurazyme (Uża t-Teknika Aseptika)**

- Iddeċiedi n-numru ta' kunjetti li trid tiddilwa, skond il-piż tal-pazjent individwali. Ohroġ il-kunjetti li teħtieġ mill-frigġ madwar 20 minuta qabel sabiex tippermettilhom jilħqu t-temperatura tal-kamra (taħt 30°C).
- Qabel id-dilwizzjoni, eżamina kull kunjett għal xi frak jew xi tibdil fil-kulur. Is-soluzzjoni ċara sa kemm kemm opalexxenti, u bla kulur jew isfar ċar, għandha tkun ħielsa minn partikuli viżibbli. Tużax kunjetti li jkun fihom xi partikuli jew li jkunu biddlu l-kulur.
- Iddeċiedi l-volum totali ta' infużjoni bbażat fuq il-piż tal-pazjent individwali, jew 100 ml (jekk il-piż tal-ġisem hu ta' 20 kg jew inqas) jew 250 ml (jekk il-piż tal-ġisem hu ta' iktar minn 20 kg) ta' soluzzjoni ġol-vini ta' 0.9% ta' sodium chloride.
- Iġbed u armi volum tas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride mill-borża ta' l-infużjoni li jkun daqs il-volum totali ta' Aldurazyme li jrid jiġi miżjud.
- Iġbed il-volum meħtieġ mill-kunjetti ta' Aldurazyme u hallat il-volumi li ġbidu.
- Żid il-volumi mħallta ta' Aldurazyme mas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride.
- Hallat is-soluzzjoni għall-infużjoni bil-mod.
- Qabel ma tuża s-soluzzjoni, eżaminaha viżwalment biex tara jekk hemmx xi frak. Soluzzjonijiet trasparenti, mingħajr kulur u mingħajr partikuli viżibbli biss għandhom jintużaw.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.