

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Naglazyme 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml разтвор съдържа 1 mg галсулфаза (galsulfase). Един флакон от 5 ml съдържа 5 mg галсулфаза.

Галсулфазата представлява рекомбинантна форма на човешка N-ацетилгалактозамин 4-сулфатаза и е произведена чрез рекомбинантна ДНК технология, използваща клетъчна култура от яйчник на китайски хамстер (СНО).

Помощни вещества

Всеки флакон от 5 ml съдържа 0,8 mmol (18,4 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър до леко опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Naglazyme е показан за дългосрочна ензимна заместителна терапия при пациенти с доказана диагноза мукополизахаридоза VI (МПЗ VI; N-ацетилгалактозамин 4-сулфатазен дефицит; синдром на Maroteaux-Lamy) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Както при всички лизозомни генетични заболявания и особено при тежките форми, от първостепенно значение е лечението да се започне колкото е възможно по-рано, преди появата на необратими клинични прояви на болестта.

Лечението с Naglazyme следва да се извършва под наблюдението на лекар, който има опит при лечението на пациенти с МПЗ VI или други наследствени метаболитни заболявания. Прилагането на Naglazyme трябва да се извършва в подходяща клинична обстановка, с налична екипировка за оказване на спешна помощ.

Дозировка

Препоръчаната схема на прилагане на галсулфаза е 1mg/kg телесно тегло, приложена един път седмично като интравенозна инфузия в продължение на 4 часа.

Специални популации

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на Naglazyme при пациенти над 65 години не е установена и не може да се препоръча алтернативна схема на прилагане при тези пациенти.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на Naglazyme при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност не е оценена (вж. точка 5.2) и не може да се препоръча алтернативна схема на прилагане при тези пациенти.

Педиатрична популация

Няма основание за специални съображения, когато Naglazyme се прилага при педиатричната популация. Данните, които са на разположение до този момент са описани в точка 5.1.

Начин на приложение

Началната скорост на инфузията се адаптира така, че приблизително 2,5% от целия разтвор се влива през първия час, а останалият обем (приблизително 97,5%) в продължение на следващите 3 часа.

При пациенти, които са склонни към обемно претоварване с течности и тежат под 20 kg трябва да се използват инфузионни сакове от 100 ml. В тези случаи скоростта на инфузия (ml/min) трябва да се намали така, че цялото времетраене да бъде не-по-малко от 4 часа.

За информация относно подготвително лечение вижте точка 4.4, а за допълнителни инструкции вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Тежка или животозастрашаваща свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, ако не може да се овладее свръхчувствителността.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Поведение при пациенти с увредени дихателни пътища

Повишено внимание се налага при овладяване и лечение на пациенти с увредени дихателни пътища, като се ограничава или се мониторира внимателно употребата на антихистаминови и други лекарствени продукти със седращо действие. Трябва да се има предвид използването на изкуствено вентилиране с позитивно налягане по време на сън, както и евентуална трахеостомия при определени клинични ситуации.

При пациенти с остро фебрилно или респираторно заболяване може да е необходимо отлагане на инфузиите Naglazyme..

Овладяване на реакции, свързани с инфузията

Пациенти, лекувани с Naglazyme, са развили реакции, свързани с инфузията (infusion-associated reactions, IAR), дефинирани като нежелани реакции, които се наблюдават по време на инфузията, или до края на деня на инфузията (вж. точка 4.8).

На основата на данни, получени по време на клинични изпитвания с Naglazyme, се очаква по-голяма част от пациентите да развият IgG антитела към галсулфаза в рамките на 4-8 седмици от започване на лечението.

При клиничните изпитвания с Naglazyme, реакциите, свързани с инфузията, обикновено са били овладяни чрез спиране или забавяне на скоростта на инфузия и (предварително) лечение на пациентите с антихистамини и/или антипиретици (парацетамол), което е позволило да се продължи лечението на пациента.

Тъй като има ограничен опит с възобновяване на лечението след продължително прекъсване, налага се повишено внимание, тъй като теоретично съществува повишен риск от реакция на свръхчувствителност.

Препоръчва се, при прилагането на Naglazyme, на пациентите да се прилагат предварително лекарствени продукти (антихистамини самостоятелно или с антипиретици) приблизително 30-60 минути преди началото на инфузията, за да се намали до минимум вероятността от поява на реакция, свързана с инфузията (IAR).

В случай на слаба до умерена IAR, се налага лечение с антихистамини и парацетамол, и/или намаляване на скоростта на инфузията на половината от скоростта, при която се появява реакцията.

В случай на еднократна тежка IAR, инфузията трябва да се спре до изчезване на симптомите и следва да се обсъди лечение с антихистамини и парацетамол. Инфузията може да се поднови с намалена скорост 50%-25% от скоростта, при която се появява реакцията.

В случай на повтарящи се умерени IAR или сенсibiliзиране след еднократна тежка IAR, е необходимо да се приложи премедикация (антихистамини и парацетамол, и/или кортикостероиди) и намаляване на скоростта на инфузията с 50%-25% от скоростта, при която предходната реакция се е появила.

Възможни са тежки реакции на свръхчувствителност от алергичен тип, както при всички останали интравенозни лекарствени продукти с протеини. При поява на такава реакция, се препоръчва незабавно спиране на Naglazyme и започването на подходящо медицинско лечение, като се съблюдават текущите стандарти за спешно лечение. При пациенти, които са проявили алергични реакции по време на инфузията с Naglazyme, трябва да се внимава преди да се опита повторно приложение; по време на инфузиите трябва да са налични съответно обучен персонал и екипировка за спешна реанимация (включително епинефрин). Ако свръхчувствителността не може да бъде контролирана, тежката или потенциално животозастрашаваща свръхчувствителност е контраиндикация за повторно приложение. Вж. също точка 4.3.

Компресия на гръбначния мозък или в само цервикалния отдел

Компресия на гръбначния мозък или само в цервикалния отдел (spinal/cervical cord compression, SCC) с последваща миелопатия е известно и сериозно усложнение, което може да се дължи на МПЗ VI. Има постмаркетингови съобщения за пациенти, лекувани с Naglazyme, при които е възникнала или се е влошила SCC, налагаща хирургична намеса за декомпресия. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на компресия на гръбначния мозък или само

в цервикалния отдел (включително болка в гърба, пареза на крайниците под нивото на компресията, инконтиненция на урина или фекалии) и да получат подходящо лечение.

Риск от остра сърдечно-дихателна недостатъчност

Трябва да се внимава, когато се прилага Naglazyme при пациенти, които са склонни към обемно претоварване с течности, като например пациенти с тегло 20 kg или по-малко, пациенти с остро основно дихателно заболяване или пациенти с нарушена сърдечна и/или дихателна функция, тъй като може да възникне застойна сърдечна недостатъчност. Трябва да са налични подходяща медицинска помощ и мерки за наблюдение по време на инфузията на Naglazyme, а при някои пациенти може да се наложи продължително време на наблюдение, което трябва да се основава на индивидуалните нужди на пациента (вж. точка 4.2).

Имуномедиирани реакции

При Naglazyme са наблюдавани тип III имунни, медиирани от образуването на комплекс реакции, включително мембранен гломерулонефрит. Ако възникнат имуномедиирани реакции, е необходимо да се спре приложението на Naglazyme и да се започне подходящо медицинско лечение. Трябва да се обмислят рисковете и ползите от повторно приложение на Naglazyme след имуномедирана реакция (вж. точка 4.2).

Диета с ограничен прием на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mmol (18,4 mg) натрий на флакон и се прилага в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (вж. точка 6.6). Това трябва да се има предвид при пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействие.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

За Naglazyme няма клинични данни за експозиция по време на бременност. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността или ембрио-феталното развитие (вж. точка 5.3). Naglazyme не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали галсулфазата се излъчва в млякото, поради което кърменето трябва да се спре по време на лечението с Naglazyme.

Фертилитет

Репродуктивни проучвания, проведени при плъхове и зайци с дози до 3 mg/kg/ден не показват данни за нарушен фертилитет или увреждане на ембриона, или фетуса, дължащи се на Naglazyme.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Поради малкия брой пациенти в клиничните изпитвания, данните за нежелани реакции (НР) при всички проучвания с Naglazyme са събрани и разгледани в един анализ на безопасността при клинично изпитване.

Всички пациенти, лекувани с NAGLAZYME (59/59), съобщават най-малко една НР. По-голяма част (42/59; 71%) от пациентите са имали най-малко една Нежелана Лекарствена Реакция. Най-честите нежелани реакции са пирексия, обрив, сърбеж, уртикария, втрисане/скованост, гадене, главоболие, коремна болка, повръщане и диспнея. Сериозните нежелани реакции включват ларингеален едем, апнея, пирексия, уртикария, респираторен дистрес, ангиоедем, астма и анафилактоидна реакция.

Реакции, свързани с инфузията, определени като нежелани реакции, настъпващи по време на инфузиите с Naglazyme или до края на деня на инфузията, са наблюдавани при 33 (56%) от 59 пациенти, лекувани с Naglazyme, по време на пет клинични проучвания. Реакциите към инфузията са започвали най-рано през Седмица 1 и най-късно през Седмица 146 от лечението с Naglazyme и са настъпили по време на многократни инфузии, но не винаги в последователни седмици. Много чести симптоми на тези реакции към инфузията са пирексия, втрисане/скованост, обрив, уртикария и диспнея. Чести симптоми на реакции към инфузията са сърбеж, повръщане, коремна болка, гадене, хипертония, главоболие, болка в гърдите, еритем, кашлица, хипотония, ангиоедем, респираторен дистрес, тремор, конюнктивит, неразположение, бронхоспазъм и артралгия.

Нежеланите реакции, са представени в Таблица 1 по системно-органен клас.

Реакциите са изброени по честота според конвенцията за честота по MedDRA. Много чести нежелани реакции са тези с честота $\geq 1/10$. Честите реакции имат честота $\geq 1/100$ до $< 1/10$. Поради малка пациентска популация, нежелана реакция при един пациент е определена като честа.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Нежеланите реакции, съобщени по време на пост-маркетинговия период са включени в категорията “С неизвестна честота”.

Като цяло, при всичките клинични проучвания е наблюдаван един случай на сънна апнея

Таблица 1: Честота на нежелани реакции с Naglazyme

MedDRA Системо-органна класификация	MedDRA Предпочитан термин	Честота
Нарушения на имунната система	Анафилаксия, шок	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Фарингит ¹ Гастроентерит ¹	Много чести
Нарушения на нервната система	Арефлексия ¹ , главоболие	Много чести
	Тремор	Чести
	Парестезия	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Конюнктивит ¹ помътняване на роговицата ¹	Много чести
Сърдечни нарушения	Брадикардия, тахикардия, цианоза	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Болка в ухото ¹ , намален слух ¹	Много чести

MedDRA Системо-органна класификация	MedDRA Предпочитан термин	Честота
Съдови нарушения	Хипертония ¹	Много чести
	Хипотония	Чести
	Бледост	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея ¹ , назална конгестия ¹	Много чести
	Апнея ¹ , кашлица, респираторен дистрес, астма, бронхоспазъм	Чести
	Ларингеален едем, хипоксия, тахипнея	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Абдоминална болка ¹ , умбиликална херния ¹ , повръщане, гадене	Много чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиоедем ¹ , обрив ¹ , уртикария, сърбеж	Много чести
	Еритем	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка ¹ , болка в гърдите ¹ , скованост ¹ , общо неразположение ¹ , пирексия	Много чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Много чести

¹ Реакции, съобщавани по-често в актиното рамо на плацебо-контролираното проучване, отколкото в рамото с плацебо; честота, определена при 39 пациенти при сляпото проучване Фаза 3.

Други реакции с известна честота, съобщени при 59 пациенти, лекувани с Naglazyme при всичките пет клинични проучвания..

Реакции с неизвестна честота, съобщени по време на постмаркетинговия период.

При четирима пациенти на възраст <1 година общият профил на безопасност на по-висока доза (2 mg/kg/седмица) не се различава клинично значимо от този с препоръчаната доза от 1 mg/kg/седмица и съвпада с профила на безопасност на Naglazyme при по-големи деца.

Имуногенност

От 59 пациенти, лекувани с Naglazyme по време на клиничните проучвания, 54 са тествани за IgG антитела. 53/54 пациенти (98%), са имали IgG антитела срещу галсулфаза.

Проведен е пълен анализ на антителата въз основа на данни от три клинични проучвания при 48 пациенти.

Независимо че по-голямата част от участниците с високи титри на общи антитела са развили повтарящи се реакции, свързани с инфузията, нито честотата, нито тежестта могат да бъдат прогнозирани въз основа на титъра на антителата срещу галсулфаза. Също така, образуването на антитела не е показателно за понижена ефикасност, въпреки че участниците с ограничен отговор по отношение на параметрите на физическа издръжливост или гликозаминогликани (GAGs) в урината, имат склонност към по-висок пик на титрите на антитела срещу галсулфаза, от тези с добър отговор.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няколко пациенти са получили общата доза Naglazyme с приблизително два пъти по-висока от препоръчаната скорост на инфузия, без явни нежелани ефекти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други средства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, ензими, АТС код: A16AB08

Нарушенията в складирането на мукополизахаридите се причиняват от дефицит на специфични лизозомни ензими, необходими за разграждането на гликозаминогликаните (GAG). МПЗ VI представлява хетерогенно и мултисистемно нарушение, характеризиращо се с дефицит на N-ацетилгалактозамин 4-сулфатаза, лизозомна хидролаза, която катализира хидролизата на сулфатната връзка на гликозаминогликана дерматан сулфат. Намалената или липсваща активност на N-ацетилгалактозамин 4-сулфатазата, води до кумулиране на дерматан сулфат в различни видове клетки и тъкани.

Целта на ензимната заместителна терапия, е да възстанови ниво на ензимна активност, достатъчна за хидролизиране на кумулирания субстрат и за предотвратяване на бъдещо натрупване.

Пречистената галсулфаза, която представлява рекомбинантна форма на човешка N-ацетилгалактозамин 4-сулфатаза, е гликопротеин с приблизително молекулно тегло 56 kD. Галсулфазата е съставена от 495 аминокиселини, след разцепване на N-терминалния край. Молекулата съдържа 6 N-свързани олигозахаридни места на модификация. След интравенозна инфузия, галсулфазата бързо се отстранява от циркулацията и се поема от лизозомите в клетките, най-вероятно чрез манозо-6 фосфат рецептори.

Трите клинични проучвания, проведени с Naglazyme, са фокусирани върху оценяване на системните прояви на МПЗ VI, като физическа издръжливост, ставна подвижност, ставна болка и скованост, обструкция на горните дихателни пътища, сръчност на ръцете и зрителна острота.

Безопасността и ефикасността на Naglazyme са изследвани по време на рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване Фаза 3 на 39 пациенти с МПЗ VI на възраст от 5 до 29 години. По-голямата част от пациентите са били с нисък ръст, нарушена физическа издръжливост и мускулно-скелетни симптоми. Пациенти, които са могли да вървят повече от 5 метра (m), но по-малко от 250 m за 6 минути при тест за ходене 12 минути, или по-малко от 400 m към времева точка 12 минути на изходно ниво, са включени в проучването.

Пациентите са получавали или 1 mg/kg галсулфаза, или плацебо всяка седмица за период от 24 седмици. Първична крайна точка за ефикасност е била броят изминати метри за 12 минути през седмица 24, сравнен с броя изминати метри на изходно ниво. Вторична крайна точка за ефикасност е била броят на изкачените стъпала за три минути и екскрецията на гликозаминогликан в урината на лекуваните пациенти, в сравнение с плацебо на седмица 24. Тридесет и осем пациенти след това

са били включени в открито разширено проучване, където са получавали 1 mg/kg галсулфаза седмично.

След 24-седмично лечение, пациентите, лекувани с Naglazyme, са имали 92 ± 40 m подобрение в разстоянието, изминато за 12 минути, спрямо пациентите, получавали плацебо ($p = 0,025$). Лекуваните пациенти са получили 5,7 стъпала/минута подобрение при теста за изкачване на стъпала 3 минути, спрямо пациентите, получили плацебо. Лекуваните пациенти също така са получили средно намаление в екскрецията на гликозаминогликан в урината $238 \pm 17,8$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ креатинин (\pm стандартна грешка [SE]) след 24 седмици лечение, спрямо пациентите, получили плацебо. GAG резултатите са достигнали нормалните възрастови граници в групата на лекуваните с Naglazyme.

При допълнително Фаза 4 рандомизирано проучване, с две дозови нива, четирима пациенти с МПЗ VI <1 година са били лекувани с 1 или 2 mg/kg/седмица в продължение на 53 до 153 седмици.

Въпреки ограниченията, свързани с много малкия брой участващи пациенти, могат да се направят следните заключения от това проучване:

Лечението с Naglazyme показва подобрение или липса на влошаване на лицевия дисморфизъм. То не предпазва от прогресия на скелетната дисплазия и от развитие хернии, и не предпазва от прогресия на помътняването на роговицата. Темпото на растеж е било нормално в рамките на този ограничен период на проследяване. Отбелязано е подобряване на слуха в поне едно ухо и при четиримата участници. Нивата на GAG в урината са намалели с повече от 70%, което съответства на резултатите при по-възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на галсулфазата са изследвани при 13 пациенти с МПЗ VI, които са получили 1 mg/kg галсулфаза като 4-часова инфузия. След 24 седмици лечение, средната [\pm стандартно отклонение (SD)] максимална плазмена концентрация (C_{max}) е била $2,357 (\pm 1,560)$ ng/ml и средната (\pm SD) площ под кривата плазмена концентрация-време (AUC_{0-t}) е била $5,860 (\pm 4,184)$ h x ng/ml. Средният (\pm SD) обем на разпределение (V_z) е бил $316 (\pm 752)$ mg/kg и средният (\pm SD) плазмен клирънс (CL) е бил $7,9 (\pm 14,7)$ ml/min/kg. Средният (\pm SD) елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) е бил $22,8 (\pm 10,7)$ минути на седмица 24.

Фармакокинетичните параметри на пациентите във фаза 1 са останали дългосрочно стабилни (най-малко 194 седмици).

Галсулфазата е протеин и се очаква да се разгради чрез пептидна хидролиза. Следователно не се очаква нарушената чернодробна функция да засегне клинично значимо фармакокинетиката на галсулфазата. Бъбречното елиминиране на галсулфазата се счита за второстепенен път на елиминиране (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора, на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане, обща репродуктивна способност или ембрио-фетално развитие при плъхове или зайци. Пери- и постнатална токсичност не е била изследвана. Генотоксичност и карциногенност не се очакват.

Не е известна причината за клиничните прояви на хепатотоксичност (хиперплазия на жлъчните пътища/перипортално възпаление), наблюдавани при клинично релевантни дози, при изследване за токсичност при многократно прилагане при маймуни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

натриев хлорид
натриев дихидроген фосфат, монохидрат
динатриев фосфат хептахидрат
полисорбат 80
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони: 3 години.

Разреден разтвор: Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 4 дни при стайна температура (23 °C - 27°C).

От гледна точка на микробиологичната безопасност Naglazyme трябва да се използва веднага. Ако не бъде използван веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и по правило не трябва да надхвърлят 24 часа при температура от 2 до 8°C, последвани от максимум 24 часа при стайна температура (23°C - 27°C) по време на прилагане.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Флакон (стъкло тип 1) със запушалка (силиконизирана хлоробутилова гума) и алуминиева обкатка с отчупваща се капачка (полипропилен).

Видове опаковки: 1 и 6 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон Naglazyme е предназначен само за еднократна употреба. Концентрираният инфузионен разтвор трябва да се разрежи с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%),

като се използва асептична техника. Препоръчва се разреденият разтвор на Naglazyme да се прилага, като се използва набор за инфузия, снабден с 0,2 µm инлайн филтър.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне на Naglazyme инфузия (да се използва асептична техника)

Необходимите флакони за разреждане, чиито брой се определя от теглото на пациента, трябва да бъдат извадени от хладилника приблизително 20 минути по-рано, за да достигнат стайна температура.

Всеки флакон трябва да се огледа за видими частици и промяна в цвета преди разреждане. Бистрият до леко опалесциращ и безцветен до бледожълт разтвор не трябва да съдържа видими частици.

Определен обем инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на общия обем необходим Naglazyme, които ще се добави, се изтегля от 250 ml инфузионен сак и се изхвърля. Инфузионни сакове от 100 ml трябва да се имат предвид при пациенти, склонни към обемно претоварване с течности и тегло под 20 kg. При тези пациенти скоростта на инфузия (ml/min) трябва да се намали, като продължителността на инфузията продължава не по-малко от 4 часа. При употреба на сакове от 100 ml, Naglazyme може да бъде добавен директно в инфузионния сак.

Количеството на Naglazyme трябва да се прибавя бавно към инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Разтворът трябва внимателно да се смеси преди инфузия.

Разтворът трябва да се огледа за наличие на видими частици преди употреба. Могат да се използват само бистри и безцветни разтвори без видими частици.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/324/001
EU/1/05/324/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване 24 януари 2006
Дата на последно подновяване: 26 януари 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/УУУУ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологичното(ните) активно(и) вещество(а)

BioMarin Pharmaceutical Inc.
46 Galli Drive, Novato, CA 94949
САЩ

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партидите

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Naglazyme 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Галсулфаза

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки ml разтвор съдържа 1 mg галсулфаза. Един 5 ml флакон съдържа 5 mg галсулфаза.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

натриев хлорид
натриев дихидроген фосфат, монохидрат
динатриев фосфат хептахидрат
полисорбат 80
вода за инжекции
Прочетете листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон концентрат за инфузионен разтвор
6 флакона концентрат за инфузионен разтвор
5 mg/5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Само за еднократна употреба
Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/324/001 1 флакон
EU/1/05/324/002 6 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Прозрачен, тип 1, 5 ml флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) ЗА ВЪВЕЖДАНЕ

Naglazyme 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Галсулфаза
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 mg/5 ml

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Naglazyme 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор Галсулфаза (Galsulfase)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява това лекарство и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложено това лекарство
3. Как се прилага това лекарство
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате това лекарство
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява това лекарство и за какво се използва

Naglazyme се използва за лечение на пациенти с мукополизахаридоза VI (МПЗ VI). Хората с МПЗ VI имат ниско ниво или липса на ензим, наречен N-ацетилгалактозамин 4-сулфатаза, който разгражда специфични вещества (гликозаминогликани) в организма. В резултат на това, тези вещества не се разграждат и преработват, така както би трябвало. Те се натрупват в много тъкани на тялото, което причинява симптомите на МПЗ VI.

Как действа това лекарство

Това лекарство съдържа рекомбинантен ензим, наречен галсулфаза. Така може да се замести естествения ензим, който липсва при пациенти с МПЗ VI. Доказано е, че лечението подобрява ходенето и изкачването по стълби, и понижава нивата на глюкозаминогликаните в организма. Това лекарство може да подобри симптомите на МПЗ VI.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете това лекарство

Не трябва да приемате това лекарство

- Ако сте имали тежки или животозастрашаващи реакции (на свръхчувствителност) към галсулфаза или към някоя от останалите съставки на Naglazyme и повторното приложение на лекарството е било неуспешно.

Предупреждения и предпазни мерки

- Ако се лекувате с Naglazyme може да развиете реакции, свързани с инфузията. Реакция, свързана с инфузията е всяка нежелана реакция, която настъпва по време на инфузията или

до края на деня на инфузията (вж. точка 4 "Възможни нежелани реакции"). Ако имате подобна реакция, **трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.**

- Ако имате алергична реакция, Вашият лекар може да намали скоростта или спре инфузията. Вашият лекар може, също така, да Ви даде допълнителни лекарства, за овладяване на всякакви алергични реакции.
- Ако имате повишена температура или затруднено дишане, преди да Ви приложат това лекарство, говорете с Вашия лекар за отлагане на инфузията с Naglazyme.
- Ако имате проблеми с дишането, със или без синкава кожа, веднага информирайте Вашия лекар и незабавно потърсете медицинска помощ.
- Това лекарство не е изпитвано при пациенти с бъбречни или чернодробни проблеми. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако имате бъбречна или чернодробна недостатъчност.
- Моля, говорете с Вашия лекар, ако получите мускулна болка, изтръпване на ръцете или краката, или каквито и да било проблеми с уринирането или изхождането, тъй като те могат да бъдат причинени от притискане на гръбначния мозък.

Други лекарства и Naglazyme

Моля информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене

Naglazyme не трябва да се дава по време на бременност, освен при крайна необходимост. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Не се знае дали галсулфазата се отделя с млякото, поради което кърменето трябва да се спре по време на лечение с Naglazyme. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата, на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефекта върху шофиране и работа с машини.

Това лекарство съдържа натрий

Всеки флакон от 5 ml съдържа 0,8 mmol (18,4 mg) натрий и се прилага в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml. Да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как се прилага това лекарство

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложат Naglazyme.

Дозата, която получавате, е въз основа на Вашето телесно тегло. Препоръчаната доза е 1 mg/kg телесно тегло, приложена един път седмично чрез капково вливане във вена (като интравенозна инфузия). Всяка инфузия трае приблизително 4 часа. През първия час скоростта на инфузията е бавна (приблизително 2,5% от целия разтвор), като останалия обем (приблизително 97,5%) се влива в продължение на следващите 3 часа.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Naglazyme

Naglazyme се прилага под наблюдението на лекар или медицинска сестра. Той или тя ще проверят, дали се прилага правилната доза и ще предприемат съответните действия, ако е необходимо.

Ако сте пропуснали прилагане на това лекарство

Ако сте пропуснали инфузия с Naglazyme, моля свържете се с Вашия лекар. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежелани реакции са наблюдавани главно, докато на пациентите е прилагано лекарството или скоро след това (“реакции, свързани с инфузията”). Най-сериозните нежелани реакции са оток на лицето и повишена температура (много чести), удължени интервали между вдишванията, затруднено дишане, астма и уртикария (чести); и оток на езика и гърлото, както и сериозна алергична реакция към това лекарство (с неизвестна честота). **Ако получите някои от тези реакции , моля уведомете Вашия лекар веднага.** Може да се нуждаете от допълнителни лекарства за предпазване от алергична реакция (като антихистамини и/или кортикостероиди) или за понижаване на повишената температура (антипиретици).

Най-честите симптоми на реакции, свързани с инфузията, включват повишена температура, втрисане, обрив, уртикария и задух.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- възпалено гърло
- гастроентерит
- намалени рефлексии
- главоболие
- възпаление на окото
- замъглено зрение
- намален слух
- високо кръвно налягане
- запушен нос
- изпъкване на пъпа
- повръщане
- гадене
- сърбеж
- болка (включително в ухото, корема, ставите, гърдите)
- общо неразположение

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 до 10 души):

- треперене
- ниско кръвно налягане
- кашлица
- хриптене
- зачервена кожа

Други нежелани реакции с неизвестна честота:

- шок
- мравучкане
- забавена сърдечна дейност
- учестена сърдечна дейност
- синкава кожа
- бледа кожа
- ниско ниво на кислород в кръвта
- учестено дишане

Ако получите някои от тези симптоми или други симптоми, неописани в тази листовка, незабавно уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате това лекарство

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху флакона, след ” Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони:

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Разреден разтвор:

Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 4 дни при стайна температура (23°C - 27°C).

Поради съображения за микробиологична безопасност, Naglazyme трябва да се използва незабавно. В противен случай, потребителят е отговорен за времето и условията на съхранение, които не би трябвало да превишават 24 часа при 2°C - 8°C, следвани от максимум 24 часа при стайна температура (23°C - 27°C) по време на вливането.

Не приемайте Naglazyme, ако съдържа видими частици.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Naglazyme

- Активната вещество е галсулфаза. 1 ml Naglazyme съдържа 1 mg галсулфаза. Един флакон от 5 ml съдържа 5 mg галсулфаза. Галсулфазата е рекомбинантна форма на човешка N-ацетилгалактозамин 4-сулфатаза, произведена чрез генно инженерство от клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO).
- Другите съставки са: натриев хлорид; натриев дихидроген фосфат монохидрат; динатриев фосфат хептахидрат; полисорбат 80, вода за инжекции.

Как изглежда Naglazyme и какво съдържа опаковката

Naglazyme се доставя като концентрат за инфузионен разтвор. Бистрият до леко опалесциращ и безцветен до бледожълт концентрат не трябва да съдържа видими частици. Разтворът трябва да бъде допълнително разреден преди вливане.

Видове опаковки: 1 и 6 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Ирландия

Производител

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/YYYY

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>. Там са посочени и връзки към други уеб сайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечение.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Naglazyme не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в същата инфузия, с изключение на тези, споменати по-долу.

Всеки флакон Naglazyme е предназначен само за еднократна употреба. Концентрираният разтвор за инфузия трябва да се разрежда с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), като се използва асептична техника. Препоръчва се разредения разтвор на Naglazyme да се приложи, като се използва набор за инфузия, снабден с 0,2 µm филтър.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне на Naglazyme за инфузия (Да се използва асептична техника)

Необходимите флакони за разреждане, чиито брой се определя от теглото на пациента, трябва да бъдат извадени от хладилника приблизително 20 минути по-рано, за да достигнат стайна температура.

Всеки флакон трябва да се огледа за видими частици и промяна на цвета преди разреждане. Прозрачният до леко опалесциращ и безцветен до бледожълт разтвор не трябва да съдържа видими частици.

Определен обем разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на общия обем необходим, Naglazyme се изтегля от 250 ml инфузионна торбичка и изхвърля. Инфузионни торбички от 100 ml се препоръчват при пациенти, склонни към обемно претоварване с течности и тегло под 20 kg. При тези пациенти скоростта на инфузия (ml/min) трябва да се намали, като продължителността на инфузията продължава не по-малко от 4 часа. При употреба на 100 ml торбички, Наглазим може да бъде добавен директно в инфузионната торбичка.

Количеството на Naglazyme трябва да се прибавя бавно към разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Разтворът трябва внимателно да се смеси преди инфузия.

Разтворът трябва да се огледа за наличие на частици преди употреба. Могат да се използват само прозрачни и безцветни разтвори без видими частици.