

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 1 mg galsulfase. Ét hætteglas af 5 ml indeholder 5 mg galsulfase.

Galsulfase er en rekombinant form af human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase og er fremstillet ved rekombinant DNA teknologi ved brug af pattedyrcellekultur fra ovarier fra kinesiske hamstre (Chinese Hamster Ovary - CHO).

### *Hjælpestoffer*

Hvert 5 ml hætteglas indeholder 0,8 mmol (18,4 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
En klar til let opaliserende og farveløs til bleggul opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Naglazyme er indiceret til brug til langvarig enzymsubstitutionsbehandling hos patienter med bekræftet diagnose af *Mucopolysaccharidose VI* (MPS VI; N-acetylgalactosamine 4-sulfatase mangel; Maroteaux-Lamy syndrom) (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Som for alle genetiske lysosomale lidelser er det af altafgørende vigtighed, især i forbindelse med svære former, at påbegynde behandling så hurtigt som muligt, inden der optræder ikke-reversible kliniske manifestationer fra sygdommen.

Behandling med Naglazyme bør overvåges af en læge med erfaring med behandling af patienter med MPS VI eller andre arvelige metaboliske sygdomme. Administration af Naglazyme bør foretages på et passende klinisk sted, hvor genoplivningsudstyr til håndtering af medicinske nødsituationer er hurtigt tilgængeligt.

### Dosering

Det anbefalede doseringsregimen for galsulfase er 1 mg/kg legemsvægt administreret én gang om ugen som en intravenøs infusion over 4 timer.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Sikkerheden og effekten af Naglazyme hos patienter over 65 år er ikke påvist, og der kan ikke anbefales et alternativt doseringsregimen til disse patienter.

### *Nedsat lever- og nyrefunktion*

Sikkerheden og effekten af Naglazyme hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens er ikke blevet evalueret (se pkt. 5.2), og der kan ikke anbefales et alternativt doseringsregimen til disse patienter.

### *Pædiatrisk population*

Der er ingen evidens for særlige overvejelser, når Naglazyme administreres til den pædiatriske population. Nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

### Administration

Den første infusionshastighed justeres således, at ca. 2,5 % af den totale opløsning infunderes i løbet af den første time, mens det resterende volumen (ca. 97,5 %) infunderes i løbet af de næste 3 timer.

100 ml infusionsposer skal overvejes til patienter, som er følsomme over for væske-overload, og som vejer mindre end 20 kg; i dette tilfælde bør infusionshastigheden (ml/min) nedsættes således, at den totale varighed ikke bliver mindre end 4 timer.

For information vedrørende forbehandling se pkt. 4.4, og for yderligere anvisninger se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Alvorlig eller livstruende overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne, hvis overfølsomheden ikke er kontrollerbar.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

### Håndtering i forbindelse med kompromitterede luftveje

Der skal udvises forsigtighed i forbindelse med håndtering og behandling af patienter med kompromitterede luftveje ved begrænsning af brugen eller omhyggelig monitorering af antihistamin og anden sedativ medicin. Iværksættelse af positivt luftvejs-tryk (positive-airway pressure) under søvn samt potentiel trakeostomi i klinisk passende situationer bør ligeledes overvejes.

Det kan være nødvendigt at udsætte Naglazyme-infusioner hos patienter med akut febril eller respiratorisk sygdom.

### Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner

Patienter behandlet med Naglazyme har udviklet infusionsrelaterede reaktioner (infusion-associated reactions - IAR'er), defineret som enhver bivirkning, der optræder under infusionen eller i løbet af infusionsdagen (se pkt. 4.8).

Baseret på data, der er fremskaffet under kliniske forsøg med Naglazyme, forventes størstedelen af patienterne at udvikle IgG antistoffer over for galsulfase inden for 4-8 uger efter behandlingens start.

I de kliniske forsøg med Naglazyme kunne IAR'erne sædvanligvis håndteres ved at afbryde infusionen eller nedsætte infusionshastigheden samt ved at (for-) behandle patienten med antihistaminer og/eller antipyretika (paracetamol), hvilket gjorde det muligt for patienten at fortsætte behandlingen.

Da der kun er lidt erfaring med genoptagelse af behandlingen efter længere tids afbrydelse, skal der udvises forsigtighed på grund af den teoretiske øgede risiko for en overfølsomhedsreaktion.

I forbindelse med administration af Naglazyme anbefales det, for at minimere den potentielle forekomst af IAR'er, at patienterne forbehandles med medicin (antihistaminer med eller uden antipyretika) cirka 30 – 60 minutter inden starten på infusionen.

I tilfælde af en mild eller moderat IAR bør behandling med antihistaminer og paracetamol overvejes, og/eller infusionshastigheden bør reduceres til halvdelen af den hastighed, ved hvilken reaktionen opstod.

I tilfælde af en enkelt svær IAR bør infusionen standses, indtil symptomerne ophører, og behandling med antihistaminer og paracetamol bør overvejes. Infusionen kan genoptages med en reduktion i infusionshastighed til 50% – 25% af den hastighed, ved hvilken reaktionen opstod.

I tilfælde af en tilbagevendende moderat IAR eller genprovokation efter en enkelt svær IAR bør det overvejes at forbehandle patienten (antihistaminer og paracetamol og/eller kortikosteroider) og nedsætte infusionshastigheden til 50% – 25% af den hastighed, ved hvilken den tidligere reaktion opstod.

Som ved ethvert intravenøst proteinlægemiddel er svære allergiske overfølsomhedsreaktioner mulige. Hvis disse reaktioner opstår, anbefales det øjeblikkeligt at afbryde behandlingen med Naglazyme og initiere passende behandling. De gældende retningslinjer for førstehjælp skal efterfølges. Hos patienter, der har oplevet allergiske reaktioner under Naglazyme-infusionen, skal der udvises forsigtighed ved fornyet udsættelse for stoffet; personale med passende uddannelse og udstyr til genoplivning (herunder adrenalin) skal være til rådighed under infusionen. Alvorlig eller potentiel livstruende overfølsomhed er kontraindikation for fornyet udsættelse for stoffet, hvis overfølsomheden ikke er kontrollabel. Se også pkt. 4.3.

#### Risiko for akut kardiorespiratorisk svigt

Der skal udvises forsigtighed, når Naglazyme administreres til patienter, som er følsomme over for væske-overload, såsom patienter, der vejer 20 kg eller derunder, patienter med akut underliggende luftvejssygdom eller patienter med kompromitteret hjerte- og/eller lungefunktion, da der kan forekomme kongestivt hjertesvigt. Passende lægehjælp og monitoreringsforanstaltninger skal være hurtigt tilgængelige under infusion af Naglazyme, og hos nogle patienter kan langtidsobservation være nødvendig. Denne observation skal baseres på den enkelte patients behov (se pkt. 4.2).

#### Immunmedierede reaktioner

Immunkompleksmedierede type III-reaktioner, herunder membranøs glomerulonefritis, er blevet observeret ved brug af Naglazyme. Hvis immunmedierede reaktioner forekommer, bør det overvejes at afbryde administrationen af Naglazyme og initiere passende medicinsk behandling. Risici og fordele ved genadministration af Naglazyme skal overvejes efter en immunmedieret reaktion (se pkt. 4.2).

#### Spinal- eller rygmærskompression

Spinal-/rygmærskompression (SCC, Spinal/cervical Cord Compression) med resulterende myelopati, er en kendt og alvorlig komplikation, som kan skyldes MPS VI. Der er efter markedsføringen rapporteret tilfælde, hvor patienter, som er behandlet med Naglazym, udviklede SCC eller oplevede forværring af deres SCC, som krævede kirurgisk dekompression. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på spinal-/rygmærskompression (herunder rygsmerter, lammelse af ekstremiteter under kompressionsniveauet, urin- og fækal inkontinens) og gives relevant klinisk pleje.

#### Natriumbegrænset diæt

Dette lægemiddel indeholder 0,8 mmol (18,4 mg) natrium per hætteglas og administreres i natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske, opløsning (se pkt. 6.6). Dette skal tages i betragtning i forbindelse med behandling af patienter på en kontrolleret natriumdiæt.

#### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Graviditet

Der findes ingen kliniske data vedrørende gravide kvinder, der har været behandlet med Naglazyme. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet eller embryoets/fostrets udvikling (se pkt. 5.3). Naglazyme bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

##### Amning

Det vides ikke, hvorvidt galsulfase udskilles i modermælk, og derfor bør amning ophøre under behandling med Naglazyme.

##### Fertilitet

Reproduktionsstudier udført hos rotter og kaniner ved doser op til 3 mg/kg/dag har ikke afsløret evidens af nedsat fertilitet eller skade på embryo eller foster på grund af Naglazyme.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

På grund af det lave antal patienter i de kliniske forsøg er bivirkningsdata fra alle Naglazyme-studier samlet i en pulje og gennemgået i en enkelt samlet sikkerhedsanalyse af de kliniske forsøg.

Alle patienter, der er behandlet med Naglazyme (59/59), indberettede mindst en utilsigtet hændelse. Hovedparten (42/59, 71 %) af patienterne oplevede mindst en bivirkning på lægemidlet. De almindeligste bivirkninger var pyreksi, udslæt, pruritus, urticaria, kulderystelser/rigor, kvalme, hovedpine, abdominalsmerter, opkastning og dyspnø. Alvorlige bivirkninger inkluderede laryngealt ødem, apnø, pyreksi, urticaria, respirationsbesvær, angioødem, astma og anafylaktoid reaktion.

Infusionsreaktioner defineret som bivirkninger, der forekom under Naglazyme-infusionen eller i løbet af infusionsdagen, blev observeret hos 33 (56 %) af de 59 patienter, der blev behandlet med Naglazyme i fem kliniske studier. Infusionsreaktioner begyndte allerede i Uge 1 og så sent som i Uge 146 af Naglazyme-behandlingen og forekom under flere infusioner, men ikke altid i konsekutive uger. Meget almindelige symptomer ved disse infusionsreaktioner var pyreksi, kulderystelser/rigor, udslæt, urtikaria og dyspnø. Almindelige symptomer på infusionsreaktioner var pruritus, opkastning, abdominalsmerter, kvalme, hypertension, hovedpine, brystmerter, erytem, hoste, hypotension, angioødem, respirationsbesvær, tremor, konjunktivitis, ubehag, bronkospasme og artralgi.

Bivirkninger er opstillet i Tabel 1 efter systemorganklasse.

Bivirkningerne er opstillet i henhold til MedDRA-konventionen for hyppighed. Meget almindelige bivirkninger er bivirkninger med en hyppighed på  $\geq 1/10$ . Almindelige bivirkninger har en hyppighed på  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ . På grund af den lille patientpopulation klassificeres en bivirkning hos en enkelt patient som almindelig.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Bivirkninger, som er indberettet i perioden efter markedsføring, er inkluderet med frekvenskategorien ”ukendt”.

Alt i alt oplevedes der i alle de kliniske studier et enkelt tilfælde af søvnapnø.

**Tabel 1: Frekvens af bivirkninger af lægemidler med Naglazyme**

MedDRA Systemorganklasse	MedDRA Foretrukken term	Hyppighed
Immunsystemet	Anafylaksi, shock	Ukendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Faryngitis <sup>1</sup> , gastroenteritis <sup>1</sup>	Meget almindelig
Nervesystemet	Arefleksi <sup>1</sup> , hovedpine	Meget almindelig
	Tremor	Almindelig
	Paræstesi	Ukendt
Øjne	Konjunktivitis <sup>1</sup> , cornea-uklarhed <sup>1</sup>	Meget almindelig
Hjerte	Bradykardi, takykardi, cyanose	Ukendt
Øre og labyrint	Ørepine <sup>1</sup> , nedsat hørelse <sup>1</sup>	Meget almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension <sup>1</sup>	Meget almindelig
	Hypotension	Almindelig
	Blegthed	Ukendt
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø <sup>1</sup> , nasal kongestion <sup>1</sup>	Meget almindelig
	Apnø <sup>1</sup> , hoste, respirationsbesvær, astma, bronkospasme	Almindelig
	Laryngealt ødem, hypoksi, takypnø	Ukendt
Mave-tarmkanalen	Abdominal smerter <sup>1</sup> , navlebrok <sup>1</sup> , opkastning, kvalme	Meget almindelig
Hud og subkutane væv	Angioødem <sup>1</sup> , udslæt <sup>1</sup> , urtikaria, pruritus	Meget almindelig
	Erytem	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerter <sup>1</sup> , brystsmerter <sup>1</sup> , rigor <sup>1</sup> , ubehag <sup>1</sup> , pyreksi	Meget almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Meget almindelig

<sup>1</sup>Bivirkninger, der rapporteredes hyppigere i den aktive arm i det placebo-kontrollerede studie end i placebo-armen; hyppighed bestemt ud fra 39 patienter i det blindede fase 3-studie.

Andre bivirkninger med kendt frekvens blev indberettet af 59 patienter behandlet med Naglazyme fra alle fem kliniske studier.

Bivirkninger med ukendt frekvens blev indberettet efter markedsføring.

Hos fire patienter <1 år var den overordnede sikkerhedsprofil af en højere dosis (2 mg/kg/uge) ikke anderledes klinisk set end den anbefalede dosis på 1 mg/kg/uge, og den var samstemmende med sikkerhedsprofilen af Naglazyme hos ældre patienter.

### Immunogenicitet

Ud af de 59 patienter, behandlet med Naglazyme i de kliniske studier, blev 54 testet for IgG-antistoffer. 53/54 patienter (98 %) var positive for IgG-antistoffer over for galsulfase.

Der er udført en omfattende antistofanalyse hos 48 patienter på baggrund af data fra tre kliniske studier.

Selvom en større andel forsøgspersoner med høje totale antistoftitre oplevede tilbagevendende infusionsreaktioner, kunne hverken hyppighed eller sværhedsgrad forudsiges på baggrund af anti-galsulfase-antistoftiteren. På samme måde er antistofudviklingen ikke prædiktiv for nedsat virkning, om end forsøgspersoner med begrænset respons med hensyn til udholdenhedsparametrene eller glykosaminoglykaner (GAG'er) i urin var tilbøjelige til at have højere maksimale anti-galsulfasetitre end personer med god respons.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af risk/benefit-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## **4.9 Overdosering**

Adskillige patienter har modtaget deres totale dosis Naglazyme ved cirka to gange den anbefalede infusionshastighed tilsyneladende uden hændelser.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre fordøjelseskanal- og metabolismeprodukter - enzymer  
ATC-kode: A16AB08.

Mucopolysaccharidose skyldes mangel på specifikke lysosomale enzymer, der er nødvendige i kataboliseringen af glycosaminoglycans (GAGs). MPS VI er en heterogen og multisystemisk lidelse, karakteriseret ved mangel på N-acetylgalactosamine 4-sulfatase, en lysosomal hydrolase som katalyserer hydrolysen af sulfat-delen af glycosaminoglycan, dermatansulfat. Nedsat eller manglende N-acetylgalactosamine 4-sulfatase aktivitet resulterer i akkumulation af dermatansulfat i mange celletyper og væv.

Rationalet for enzymsubstitutionsbehandling er at genoprette et niveau af enzymatisk aktivitet, som er tilstrækkeligt til at hydrolysere det akkumulerede substrat og til at forhindre yderligere akkumulation.

Renfremstillet galsulfase, en rekombinant form af human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase, er et glykoprotein med en molekylærvægt på cirka 56 kD. Galsulfase består af 495 aminosyrer efter spaltning af N-terminus. Molekylet indeholder 6 N-linkede oligosaccharid modifikationssteder. Efter intravenøs infusion fjernes galsulfase hurtigt fra kredsløbet og optages af celler ind i lysosomer, højst sandsynlig via mannose-6 fosfat receptorer.

De tre kliniske studier udført med Naglazyme fokuserede på at vurdere de systemiske manifestationer af MPS VI såsom udholdenhed, bevægelighed i led, ledsmerter og -stivhed, obstruktion af de øvre luftveje, manuel behændighed og synsskarphed.

Sikkerheden og effekten af Naglazyme blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblind, placebo-kontrolleret fase 3 studie med 39 MPS VI patienter i alderen fra 5 til 29 år. Størstedelen af patienterne var ikke ret høje, udviste nedsat udholdenhed samt muskuloskeletale symptomer. Patienter, som ved baseline kunne gå mere end 5 meter (m) men mindre end 250 m på 6 minutter i en 12 minutters gangtest eller mindre end 400 m ved 12 minutters tidspunktet, blev rekrutteret i studiet.

Patienterne modtog enten 1 mg/kg galsulfase eller placebo hver uge i løbet af i alt 24 uger. Det primære endepunkt var antallet af meter gået i 12 minutter ved uge 24 sammenlignet med antallet af meter gået ved baseline. De sekundære endepunkter var hastigheden af hvor mange trin patienten kunne gå op ad i tre minutter samt den urinære glycosaminoglycan udskillelse fra behandlede patienter sammenlignet med placebo-gruppen ved uge 24. 38 patienter blev efterfølgende rekrutteret i et forlænget forsøg med åben etiket, hvor de modtog 1 mg/kg galsulfase hver uge.

Efter 24 ugers behandling oplevede Naglazyme-behandlede patienter en  $92 \pm 40$  m forbedring i den afstand, de kunne gå i løbet af 12 minutter, i forhold til patienter i placebo-gruppen ( $p = 0,025$ ). Behandlede patienter oplevede en forbedring på 5,7 trin per minut i den 3 minutter lange trappe-test i forhold til patienter i placebo-gruppen. Behandlede patienter oplevede desuden en gennemsnitlig reduktion i udskillelsen af glycosaminoglycan i urinen på  $238 \pm 17,8$   $\mu\text{g}/\text{mg}$  kreatinin ( $\pm$  standardfejl [SE]) efter 24 ugers behandling i forhold til patienter i placebo-gruppen. GAG resultaterne nærmede sig normalområdet i henhold til alder i den Naglazyme-behandlede gruppe.

I et yderligere randomiseret, to-dosis, fase 4-studie blev fire MPS VI-patienter  $<1$  år behandlet med 1 eller 2 mg/kg/uge i 53 til 153 uger.

Selv om undersøgelsen var begrænset af det meget lille antal patienter, der var rekrutteret, er konklusionerne fra dette studie følgende:

Behandling med Naglazyme viste forbedret, eller mangel på forværring af, facial dysmorfisme. Det forhindrede ikke progression af skeletal dysplasi og udvikling af brok, og det forhindrede ikke progression af corneal opacitet. Væksten forblev normal over denne begrænsede opfølgingsperiode. Der blev observeret forbedret hørelse i mindst ét øre hos alle fire forsøgspersoner. Urin-GAG-værdierne faldt med mere end 70 %, hvilket var samstemmende med resultaterne hos ældre patienter.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af galsulfase blev evalueret hos 13 patienter med MPS VI, som modtog 1 mg/kg galsulfase som en 4 timers infusion. Efter 24 ugers behandling var middel ( $\pm$  Standard Deviation [SD]) maksimumplasmakoncentrationen ( $C_{\text{max}}$ )  $2.357 (\pm 1.560)$  ng/ml, og middel ( $\pm$  SD) areal under plasmakoncentration-tidskurven ( $AUC_{0-t}$ ) var  $5.860 (\pm 4.184)$  h  $\times$  ng/ml. Middel ( $\pm$  SD) distributionsvolumenet ( $V_z$ ) var  $316 (\pm 752)$  ml/kg, og middel ( $\pm$  SD) plasmaclearance (CL) var  $7,9 (\pm 14,7)$  ml/min/kg. Middel ( $\pm$  SD) eliminationshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) var  $22,8 (\pm 10,7)$  minutter ved uge 24.

Farmakokinetikparametre hos fase 1 patienter har været stabile over lang tid (gennem mindst 194 uger).

Galsulfase er et protein, og det forventes at blive metabolisk degraderet via peptidhydrolyse. Derfor forventes forringet leverfunktion ikke at have klinisk signifikant indflydelse på farmakokinetikken af galsulfase. Renal elimination af galsulfase betragtes som en mere ubetydelig clearance-rute (se pkt. 4.2).

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter en enkelt dosis, toksicitet efter gentagne doser eller på generel reproduktiv evne eller embryoføtal udvikling hos rotter eller kaniner. Peri- og postnatal toksicitet er ikke blevet undersøgt. Genotoksicitet og karcinogenicitet forventes ikke.

Årsagen til hepatisk toksicitet (galdegangshyperplasi / periportal inflammation), som blev observeret ved klinisk relevante doser i gentagen dosis toksicitetsforsøg med aber, kendes ikke.



## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumchlorid,  
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,  
Dinatriumphosphatseptahydrat,  
Polysorbat 80,  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

Uåbnede hætteglas: 3 år.

Fortyndede opløsninger: Kemisk og fysisk stabilitet i brug er påvist i op til 4 dage ved stuetemperatur (23 °C – 27 °C).

Med hensyn til mikrobiologisk sikkerhed bør Naglazyme anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er brugsopbevaringstid og –forhold brugerens ansvar, og det bør normalt ikke strække sig ud over 24 timer ved 2 °C - 8 °C efterfulgt af op til 24 timer ved stuetemperatur (23 °C - 27 °C) under administration.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas (type I glas) med en prop (silikoniseret chlorobutylgummi) og forsegling (aluminium) med en flip-off hætte (polypropylen).

Pakningsstørrelser: 1 og 6 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Hvert hætteglas med Naglazyme er kun beregnet til engangsbrug. Koncentratet til infusionsvæsken skal fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsopløsning ved brug af aseptisk teknik. Det anbefales, at den fortyndede Naglazyme opløsning administreres til patienterne ved brug af et infusionsæt, der er udstyret med et 0,2 µm in-line filter.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier

## Forberedelse til Naglazyme-infusion (der skal anvendes aseptisk teknik)

Baseret på den enkelte patients vægt bestemmes det antal hætteglas, der skal fortyndes, og hætteglassene tages ud af køleskabet cirka 20 minutter inden infusionen med henblik på at lade dem komme op i stuetemperatur.

Inden fortyndingen undersøges hvert hætteglas visuelt for partikler og misfarvning. Den klare til let opaliserende og farveløse opløsning skal være fri for synlige partikler.

Et volumen natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsopløsning, lig med det totale volumen Naglazyme der skal tilføres, trækkes ud af en 250 ml infusionspose og kasseres. 100 ml infusionsposer skal overvejes til patienter, som er følsomme over for væske-overload, og som vejer mindre end 20 kg; i dette tilfælde bør infusionshastigheden (ml/min) nedsættes således, at den totale varighed ikke bliver mindre end 4 timer. Når der anvendes 100 ml poser, kan Naglazyme volumenet tilføres direkte til infusionsposen.

Naglazyme volumenet tilføres langsomt til natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsopløsningen.

Opløsningen blandes forsigtigt inden infusionen.

Opløsningen skal undersøges visuelt for partikler inden brug. Kun klare og farveløse opløsninger uden synlige partikler må anvendes.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. januar 2006  
Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 26. januar 2011

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

MM/YYYY

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Galsulfase

**2. ANGIVELSE AF AKTIV STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml opløsning indeholder 1 mg galsulfase. Ét hætteglas af 5 ml indeholder 5 mg galsulfase.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumklorid,  
Natriumfosfat monobasisk monohydrat,  
Natriumfosfat dibasisk heptahydrat,  
Polysorbat 80,  
Vand til injektioner,  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hætteglas med koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
6 hætteglas med koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
5 mg/5 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægsseddel inden brug  
Intravenøs anvendelse

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab  
Må ikke nedfryses

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Kun til engangsbrug  
Evt. ubrugt opløsning skal bortskaffes

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/05/324/001 1 hætteglas  
EU/1/05/324/002 6 hætteglas

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator



**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**1, 5 ml klart HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Galsulfase  
Intravenøs anvendelse

**2. ANVENDELSESMÅDE**

Læs indlægsseddel inden brug

**3. UDLØBSDATO**

Udløbsdato:

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

5 mg/5 ml

**6. ANDET**

Opbevares i køleskab  
Må ikke nedfryses

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

### Naglazyme 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning Galsulfase

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få medicinen, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Naglazyme
3. Sådan får du Naglazyme
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Naglazyme anvendes til behandling af patienter med MPS VI-sygdom (Mucopolysaccharidosis VI).

Mennesker med sygdommen MPS VI har enten et lavt niveau eller intet niveau af et enzym, der kaldes N-acetylgalactosamin-4-sulfatase, som nedbryder bestemte stoffer (glycosaminoglycans) i kroppen. Som resultat af dette bliver disse stoffer ikke nedbrudt og forarbejdet af kroppen, som de burde. De ophobes i mange af kroppens væv, hvilket forårsager symptomerne af MPS VI.

#### Virkning

Dette lægemiddel indeholder et gensplejset (rekombinant) enzym, der kaldes galsulfase. Dette enzym kan erstatte det naturlige enzym, som mangler hos patienter med MPS VI. Behandlingen er vist at forbedre gang og trappegang og reducere niveauerne af glykosaminoglykaner i kroppen. Denne medicin kan muligvis lindre symptomerne på MPS VI.

#### 2. Det skal du vide, før du får Naglazyme

##### Brug ikke Naglazyme:

- Hvis du har oplevet alvorlige eller livstruende allergiske reaktioner (overfølsomhed) over for galsulfase eller et af de øvrige indholdsstoffer i Naglazyme, og næste indgivelse af medicinen ikke var en succes.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

- Hvis du bliver behandlet med Naglazyme, kan du få infusionsrelaterede reaktioner. En infusionsrelateret reaktion er en bivirkning, der optræder under infusionen, eller indtil afslutningen af infusionsdagen (se afsnit 4 "Bivirkninger"). Hvis du oplever en sådan bivirkning, bør du **omgående kontakte lægen**.
- Hvis du får en allergisk reaktion, vil lægen muligvis nedsætte infusionshastigheden eller afbryde infusionen. Lægen vil muligvis endvidere give dig supplerende medicin til behandling af eventuelle allergiske reaktioner.
- Hvis du har feber eller svært ved at trække vejret, inden du får medicinen, skal du tale med din læge om at udskyde Naglazyme-infusionen.

- Fortæl det altid til lægen, hvis du har en underliggende hjertelidelse, når du bliver behandlet med Naglazyme. Lægen vil muligvis justere infusionen på basis af denne oplysning.
- Dette lægemiddel er ikke blevet afprøvet hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Tal med din læge, hvis du har nedsat nyre- eller leverfunktion.
- Tal med din læge, hvis du får muskelsmerter, følelsesløshed i arme eller ben, eller blære- eller tarmproblemer, da det kan skyldes tryk på din rygmarv.

### **Brug af anden medicin sammen med Naglazyme**

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

### **Graviditet og amning**

Naglazyme bør ikke bruges under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt. Spørg din læge eller apotek til råds, før du bruger nogen form for medicin.

Det vides ikke, hvorvidt galsulfase udskilles i modermælk, og derfor bør amning ophøre under behandling med Naglazyme. Spørg din læge eller apotek til råds, inden du tager nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner.

### **Denne medicin indeholder natrium**

Hvert 5 ml hætteglas indeholder 0,8 mmol (18,4 mg) natrium og gives i natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske, opløsning. Patienter, der er på en kontrolleret natriumdiæt, skal tage dette i betragtning.

## **3. Sådan får du Naglazyme**

Din læge eller sygeplejerske vil give dig Naglazyme.

Dosis baseres på din vægt. Den anbefalede dosis er 1 mg/kg legemsvægt administreret én gang om ugen gennem et drop i venen (som en intravenøs infusion). Hver infusion vil tage cirka fire timer. I den første time vil infusionshastigheden være langsom (cirka 2,5 % af den totale opløsning), mens det resterende volumen (cirka 97,5 %) indgives i løbet af de næste tre timer.

### **Hvis du har fået for meget Naglazyme**

Naglazyme indgives under overvågning af en sygeplejerske eller læge, og han eller hun vil kontrollere, at den korrekte dosis gives og om nødvendigt give passende behandling.

### **Hvis du har glemt at få Naglazyme**

Hvis du har glemt at få en Naglazyme-infusion, bør du kontakte din læge. Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om eller følger dig usikker på.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger sås hovedsageligt, mens patienterne fik medicinen eller kort derefter (infusionsrelaterede reaktioner). De alvorligste bivirkninger var hævelse i ansigtet og feber (meget almindelig), længere afstand mellem vejrtrækningerne end normalt, vejrtrækningsbesvær, astma og nældefeber (almindelig) samt hævelse af tunge og svælg og en alvorlig allergisk reaktion på lægemidlet (ukendt hyppighed).

**Hvis du får sådanne reaktioner, skal du omgående kontakte en læge.** Du kan have brug for

medicin for at forebygge allergiske reaktioner (fx antihistaminer og/eller kortikosteroider) eller for at sætte feberen ned (antipyretika).

De almindeligste symptomer på infusionsrelaterede reaktioner inkluderer feber, kulderystelser, udslæt, nældefeber og stakåndethed.

Meget almindelige bivirkninger (disse kan optræde hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Ondt i halsen
- Gastroenteritis (mave-tarmkatarr)
- Dårlige reflekser
- Hovedpine
- Øjenbetændelse
- Uklare øjne
- Nedsat hørelse
- Forhøjet blodtryk
- Tilstoppet næse
- Udstående navle
- Opkastning
- Kvalme
- Kløe
- Smerte (herunder smerter i øre, mave, led og bryst)
- Ubehag

Almindelige bivirkninger (disse kan optræde hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Rystelser
- Lavt blodtryk
- Hoste
- Hivende vejrtrækning
- Hudrødme

Bivirkninger med ukendt hyppighed:

- Shock
- Prikkende eller snurrende fornemmelse i huden
- Langsom puls
- Hurtig puls
- Blålig hud
- Bleg hud
- Lavt indhold af ilt i blodet
- Hurtig vejrtrækning

Tal med lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas:

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Fortyndede opløsninger:

Kemisk og fysisk stabilitet i brug er påvist i op til 4 dage ved stuetemperatur (23 °C - 27 °C).

Med hensyn til mikrobiologisk sikkerhed bør produktet anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er brugsopbevaringstid og –forhold brugerens ansvar, og det bør normalt ikke strække sig ud over 24 timer ved 2 °C - 8 °C efterfulgt af op til 24 timer ved stuetemperatur (23 °C - 27 °C) under administration.

Brug ikke Naglazyme, hvis du ser partikler i opløsningen.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Naglazyme indeholder:

- Aktivt stof: Galsulfase. Én ml Naglazyme indeholder 1 mg galsulfase. Ét hætteglas af 5 ml indeholder 5 mg galsulfase. Galsulfase er en rekombinant form af human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase og er fremstillet af genetisk udviklede celler fra ovarier fra kinesiske hamstre (Chinese Hamster Ovary - CHO).
- Øvrige indholdsstoffer: Natriumklorid, natriumfosfat monobasisk monohydrat, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, polysorbat 80, vand til injektioner.

### Naglazymes udseende og pakningsstørrelse

Naglazyme leveres som et koncentrat til infusionsopløsning. Det klare til let opaliserende og farveløse til bleggule koncentrat skal være fri for synlige partikler. Opløsningen skal fortyndes yderligere, inden den kan infunderes.

**Pakningsstørrelser:** 1 og 6 hætteglas. Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

#### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

#### Fremstiller

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

### Denne indlægsseddel blev senest ændret den MM/YYYY

Du kan finde yderligere information om Naglazyme på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til websites om sjældne sygdomme og hvordan de behandles.

<-----

Følgende oplysninger er kun til læger og sundhedspersonale:

*Naglazyme må ikke blandes med andre lægemidler i samme infusion end med dem, der er anført nedenfor.*

Hvert hætteglas med Naglazyme er kun beregnet til engangsbrug. Koncentratet til infusionsvæsken skal fortyndes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsopløsning ved brug af aseptisk teknik. Det anbefales, at den fortyndede Naglazyme opløsning administreres til patienterne ved brug af et infusionssæt, der er udstyret med et 0,2 µm in-line filter.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

### Forberedelse til Naglazyme infusion (der skal anvendes aseptisk teknik)

Baseret på den enkelte patients vægt bestemmes det antal hætteglas, der skal fortyndes, og hætteglassene tages ud af køleskabet cirka 20 minutter inden infusionen med henblik på at lade dem komme op i stuetemperatur.

Inden fortyndingen undersøges hvert hætteglas visuelt for partikler og misfarvning. Den klare til let opaliserende og farveløse til bleggule opløsning skal være fri for synlige partikler.

Et volumen natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsopløsning, lig med det totale volumen Naglazyme der skal tilføres, trækkes ud af en 250 ml infusionspose og kasseres. Det bør overvejes at anvende 100 ml infusionsposer til patienter, som er følsomme over for væske-overload, og som vejer mindre end 20 kg. I sådanne tilfælde bør infusionshastigheden (ml/min) nedsættes således, at den totale varighed ikke bliver mindre end 4 timer. Når der anvendes 100 ml poser, kan Naglazyme volumenet tilføres direkte til infusionsposen.

Naglazyme volumenet tilføres langsomt til natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsopløsningen.

Opløsningen blandes forsigtigt inden infusionen.

Opløsningen skal undersøges visuelt for partikler inden brug. Kun klare og farveløse opløsninger uden synlige partikler må anvendes.