

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Naglazyme 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 1 mg Galsulfase. Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 5 mg Galsulfase.

Galsulfase ist eine rekombinante Form der humanen N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatsulfatase und wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzelllinien des Chinesischen Hamsterovars (CHO) gewonnen.

Sonstige Bestandteil

Jede 5 ml Durchstechflasche enthält 0,8 mmol (18,4 mg) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Klare bis leicht trübe und farblose bis blassgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Naglazyme ist angezeigt für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose einer Mukopolysaccharidose VI (MPS VI; N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatsulfatase-Mangel; Maroteaux-Lamy-Syndrom) (siehe unter Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Wie bei allen lysosomalen Speicherkrankheiten als angeborener Stoffwechselstörung ist es von vorrangiger Bedeutung, die Behandlung insbesondere bei schweren Formen so früh wie möglich zu beginnen, noch bevor nicht reversible klinische Manifestationen der Erkrankung in Erscheinung treten.

Die Behandlung mit Naglazyme sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit MPS VI oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahrenen Arztes erfolgen. Die Gabe von Naglazyme sollte in einer entsprechenden klinischen Einrichtung erfolgen, wo zur Beherrschung von medizinischen Notfällen eine Reanimationsausrüstung griffbereit ist.

Dosierung

Das empfohlene Dosierregime für Galsulfase beträgt 1 mg/kg Körpergewicht, gegeben einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über 4 Stunden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Menschen

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Naglazyme bei Patienten über 65 Jahre ist bislang noch nicht nachgewiesen, eine alternative Dosierungsempfehlung kann für diese Patienten jedoch nicht gegeben werden.

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionseinschränkung

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Naglazyme bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung wurde bislang nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2), eine alternative Dosierungsempfehlung kann für diese Patienten jedoch nicht gegeben werden.

Kinder

Es spricht nichts dafür, dass in der Anwendung von Naglazyme bei Kindern spezielle Berücksichtigungen erfolgen müssen. Zurzeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendun

Die initiale Infusionsgeschwindigkeit wird angepasst, so dass circa 2,5% der gesamten Lösung während der ersten Stunde und der Rest (circa 97,5%) in den nächsten 3 Stunden infundiert werden.

Bei Patienten mit Anfälligkeit für eine Hypervolämie und einem Gewicht unter 20 kg ist die Verwendung von 100 ml-Infusionsbeuteln in Erwägung zu ziehen. In diesem Fall sollte die Infusionsrate (ml/min) herabgesetzt werden, so dass die Gesamtdauer der Infusion mindestens 4 Stunden beträgt.

Informationen zur Vorbehandlung siehe Abschnitt 4.4 und weitere Anleitungen siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Schwerwiegende oder lebensbedrohliche Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, falls die Überempfindlichkeit nicht kontrollierbar ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Management bei Atemwegsproblemen

Mit Vorsicht muss beim Management und der Behandlung von Patienten mit Atemwegsproblemen vorgegangen werden, indem der Einsatz von Antihistaminika oder sonstigen sedierenden Arzneimitteln beschränkt oder sorgfältig überwacht wird. Auch ist die Einrichtung eines positiven Atemwegsdrucks während des Schlafs sowie eine potentielle Tracheostomie in entsprechenden klinischen Situationen in Erwägung zu ziehen.

Bei mit akuten fieberhaften Infekten oder Atemwegserkrankungen vorstellig werdenden Patienten muss die Gabe von Naglazyme-Infusionen möglicherweise verschoben werden.

Management von Infusions-assoziierten Reaktionen

Mit Naglazyme behandelte Patienten haben Infusions-assoziierte Reaktionen (IARs) entwickelt, die als unerwünschte Reaktionen, die während der Infusion bzw. bis zum Ende des Infusionstages auftreten, definiert sind (siehe unter Abschnitt 4.8).

Ausgehend von im Rahmen von klinischen Prüfungen zu Naglazyme erhobenen Daten ist zu erwarten, dass die Mehrzahl der Patienten innerhalb von 4-8 Wochen nach Behandlungsbeginn IgG-Antikörper gegen Galsulfase entwickeln. In den klinischen Prüfungen zu Naglazyme konnten die IARs gewöhnlich durch eine Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und durch eine (Vor-)Behandlung des Patienten mit Antihistaminika und/oder Antipyretika (Paracetamol) beherrscht werden, so dass der Patient die Behandlung fortsetzen konnte.

Da kaum Erfahrungen zur Wiederaufnahme der Behandlung nach längerer Unterbrechung vorliegen, ist hier aufgrund des theoretisch erhöhten Risikos für eine Überempfindlichkeitsreaktion Vorsicht geboten.

Für die Behandlung mit Naglazyme wird empfohlen, die Patienten circa 30-60 Minuten vor Infusionsbeginn zu prämedizieren (Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika), um das potentielle Auftreten von IARs zu minimieren.

Im Fall einer leichten oder mittelschweren IAR ist eine Behandlung mit Antihistaminika und Paracetamol zu erwägen und/oder eine Drosselung der Infusionsgeschwindigkeit auf die Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die Reaktion aufgetreten ist.

Im Fall einer einmaligen schweren IAR sollte die Infusion bis zum Verschwinden der Symptome gestoppt und eine Behandlung mit Antihistaminika und Paracetamol in Erwägung gezogen werden. Die Infusion kann fortgesetzt werden mit einer Geschwindigkeit, die nur 50% - 25% derjenigen betragen sollte, bei der die Reaktion aufgetreten ist.

Im Fall einer rezidivierenden mittelschweren IAR oder geplanten Wiederaufnahme der Therapie nach einer einmaligen schweren IAR sollte eine Prämedikation (mit Antihistaminika und Paracetamol und/oder Kortikosteroiden) sowie eine Drosselung der Infusionsgeschwindigkeit auf 50% - 25% der Geschwindigkeit erwogen werden, bei der die vorherige Reaktion aufgetreten war.

Wie bei jedem intravenös angewendeten proteinhaltigen Arzneimittel sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen vom Allergietyp möglich. Bei Auftreten dieser Reaktionen werden ein sofortiger Abbruch der Behandlung mit Naglazyme und die Einleitung einer entsprechenden medizinischen Behandlung empfohlen. Dabei sind die aktuellen medizinischen Standards für Notfallbehandlungen zu beachten. Bei Patienten, bei denen allergische Reaktionen während der Infusion von Naglazyme auftreten, ist bei einer Reexposition Vorsicht geboten; entsprechend ausgebildetes Personal und die Ausstattung für eine Notfallreanimation (einschließlich Adrenalin (Epinephrin)) muss während der Infusion vorhanden sein. Eine schwere oder potentiell lebensbedrohliche Überempfindlichkeit gilt als Kontraindikation für eine Reexposition, falls die Überempfindlichkeit nicht kontrollierbar ist. Siehe auch Abschnitt 4.3.

Rückenmarkskompression

Rückenmarkskompression (SCC) und eine daraus resultierende Myelopathie ist eine bekannte und schwerwiegende Komplikation, die bei MPS VI auftreten kann. Es gab Nachbeobachtungsberichte über Patienten, die mit Naglazyme behandelt wurden, bei denen erstmalig eine SCC auftrat oder sich eine bestehende SCC verschlechterte und eine chirurgische Dekompression erforderlich wurde. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer spinalen/Rückenmarks- Kompression (wie Rückenschmerzen, Lähmung der Gliedmaßen unter dem Niveau der Kompression, Harn- und Stuhlinkontinenz) überwacht werden und bei Bedarf eine entsprechende klinische Versorgung erhalten.

Risiko eines akuten Herz-Kreislaufversagens

Vorsicht ist geboten, wenn Naglazyme angewendet wird bei Patienten, die anfällig für eine Hypervolämie sind, z. B. bei Patienten mit einem Gewicht von 20 kg oder weniger, bei Patienten mit akuter Atemwegserkrankung oder bei Patienten mit eingeschränkter Herz- und/oder Atemfunktion, da

ein kongestives Herzversagen auftreten kann. Geeignete medizinische Unterstützung und Überwachung sollte während der Naglazyme-Infusion einsatzbereit vorhanden sein, bei einigen Patienten können längere Beobachtungszeiten erforderlich sein, je nach individuellem Bedarf des Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Reaktionen

Bei Naglazyme wurden Typ-III-Immunkomplex-vermittelte Reaktionen einschließlich membranöser Glomerulonephritis beobachtet. Wenn immunvermittelte Reaktionen auftreten, sollte der Abbruch der Gabe von Naglazyme erwogen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Risiken und Vorteile einer erneuten Verabreichung von Naglazyme nach einer immunvermittelten Reaktion sollten abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Natriumbeschränkte Ernährung

Dieses Arzneimittel enthält 0,8 mmol (18,4 mg) Natrium pro Durchstechflasche und wird in 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Dies ist von Patienten, die eine salzarme Ernährung einhalten müssen, zu beachten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Naglazyme liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe unter Abschnitt 5.3). Naglazyme sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Galsulfase in die Muttermilch übergeht. Daher sollte während der Behandlung mit Naglazyme nicht gestillt werden.

Fertilität

Es wurden Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen mit Dosen von bis zu 3 mg/kg/Tag durchgeführt, die keine Hinweise auf eine eingeschränkte Fertilität oder embryonale/fetale Schädigung durch Naglazyme ergeben haben.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Aufgrund der niedrigen Patientenzahl in klinischen Studien wurden die Daten der unerwünschten Ereignisse (UE) von allen Naglazyme-Studien zusammengefasst und in einer einzigen Sicherheitsanalyse für klinische Studien bewertet.

Alle Patienten, die mit NAGLAZYME behandelt wurden (59/59), meldeten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE). Bei der Mehrheit (42/59; 71%) der Patienten trat mindestens eine

Arzneimittelnebenwirkung auf. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Fieber, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Schüttelfrost, Übelkeit, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Erbrechen und Dyspnoe. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehörten laryngeales Oedem, Apnoe, Fieber, Urtikaria, Atemnot, Angiooedem, Asthma und anaphylaktoide Reaktion.

Infusionsreaktionen werden definiert als Nebenwirkungen wenn sie während der Naglazyme-Infusionen oder bis zum Ende des Infusionstags auftraten, wurden bei 33 der 59 Patienten (56%), die in fünf klinischen Studien mit Naglazyme behandelt wurden, beobachtet. Infusionsreaktionen traten bereits in der ersten Woche auf oder erst sehr spät – in der 146. Woche – während der Therapie mit Naglazyme; sie traten während Mehrfachinfusionen auf, allerdings nicht immer in aufeinanderfolgenden Wochen. Sehr häufige Symptome dieser Infusionsreaktionen waren Fieber, Schüttelfrost, Ausschlag, Urtikaria und Dyspnoe. Häufige Symptome der Infusionsreaktionen waren Pruritus, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Hypertonie, Kopfschmerzen, Brustkorbschmerz, Erytheme, Husten, Hypotonie, Angiooedem, Atemnot, Tremor, Konjunktivitis, Unwohlsein, Bronchospasmus und Arthralgie.

Die unerwünschten Reaktionen sind in Tabelle 1 nach Systemorganklassen sortiert aufgeführt. Die Reaktionen sind gemäß der von der MedDRA empfohlenen Konvention für die Häufigkeit aufgeführt.

Sehr häufige unerwünschte Ereignisse sind solche, die bei ≥ 1 von 10 Patienten auftreten. Häufige Reaktionen sind solche, die bei ≥ 1 von 100 bis < 1 von 10 Patienten auftreten. Aufgrund der kleinen Patientenpopulation wird eine Nebenwirkung bei einem einzigen Patienten als häufig klassifiziert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Reaktionen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen, die während der Post-Marketing-Phase gemeldet wurden sind in der Häufigkeitskategorie “nicht bekannt” aufgeführt.

Insgesamt trat in der Gesamtheit aller klinischen Studien ein Fall von Schlafapnoe auf.

Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Naglazyme

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Konvention	Bevorzugte Benennung gemäß MedDRA	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktischer Schock	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis ¹ , Gastroenteritis ¹	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Areflexie ¹ , Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Tremor	Häufig
	Paresthesie	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Konjunktivitis ¹ , Hornhauttrübung ¹	Sehr häufig
Herzkrankungen	Bradykardie, Tachykardie, Zyanose	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenschmerzen ¹ , Hörstörung ¹	Sehr häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie ¹	Sehr häufig
	Hypotonie	Häufig
	Blässe	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe ¹ , Verstopfte Nase ¹	Sehr häufig
	Apnoe ¹ , Husten, Atemnot, Asthma, Bronchospasmus	Häufig

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Konvention	Bevorzugte Benennung gemäß MedDRA	Häufigkeit
	Kehlkopfödem, Hypoxie, Tachypnoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen ¹ , Nabelhernie ¹ , Erbrechen, Übelkeit	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Angioödem ¹ , Ausschlag ¹ , Urtikaria, Pruritus	Sehr häufig
	Erytheme	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen ¹ , Brustkorbschmerz ¹ , Schüttelfrost ¹ , Unwohlsein ¹ , Fieber	Sehr häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Sehr häufig

¹Reaktionen, die häufiger im aktiven Arm der Placebo-kontrollierten Studie als im Placebo-Arm auftraten; Häufigkeit von 39 Patienten der verblindeten Phase 3-Studie.

Andere Reaktionen mit bekannter Häufigkeit wurden aus allen fünf klinischen Studien von 59 Patienten gemeldet.

Reaktionen von nicht bekannter Häufigkeit wurden nach Inverkehrbringen (Post-Marketing-Phase) gemeldet.

Bei vier Patienten < 1 Jahr unterschied sich das Sicherheitsprofil einer höheren Dosis (2 mg/kg/Woche) insgesamt nicht klinisch signifikant von dem der empfohlenen 1 mg/kg/Woche-Dosis und entsprach dem Sicherheitsprofil von Naglazyme bei älteren Kindern.

Immunogenität

Von 59 Patienten, die in den klinischen Studien mit Naglazyme behandelt wurden, wurden 54 auf IgG-Antikörper getestet. 53 der 54 Patienten (98%) wurden positiv auf IgG-Antikörper gegen Galsulfase getestet.

Anhand der Daten aus drei klinischen Studien wurde mit 48 Patienten eine umfassende Antikörperauswertung vorgenommen.

Obwohl es bei einem größeren Anteil der Patienten mit hohen Gesamtantikörper-Titern zu wiederholten Infusionsreaktionen kam, konnten weder die Häufigkeit noch die Schwere anhand der Galsulfase-Antikörpertiter vorhergesagt werden. Desgleichen lässt die Antikörperentwicklung keine Vorhersage hinsichtlich einer Verminderung der Wirksamkeit zu, auch wenn Patienten mit einem beschränkten Ansprechen bei Ausdauerparametern oder Glykosaminoglykanen (GAGs) im Harn tendenziell höhere Anti-Galsulfase-Titer hatten als diejenigen mit einem guten Ansprechen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einige Patienten haben ihre Gesamtdosis Naglazyme in circa der doppelten empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit erhalten, ohne dass offensichtliche unerwünschte Ereignisse auftraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme, ATC-Code: A16AB08.

Mukopolysaccharid-Speicherkrankheiten werden durch einen Mangel an spezifischen lysosomalen Enzymen hervorgerufen, die für den Katabolismus von Glykosaminoglykanen (GAGs) benötigt werden. MPS VI ist eine heterogene und multisystemische Störung, die durch den Mangel an N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatsulfatase gekennzeichnet ist, einer lysosomalen Hydrolase, die die Hydrolyse der Sulfatkomponente des Glykosaminoglykans Dermatansulfat katalysiert. Eine herabgesetzte oder fehlende N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatsulfatase-Aktivität resultiert in der Akkumulation von Dermatansulfat in vielen Zelltypen und Geweben.

Die Beweggründe für die Enzymersatztherapie liegen in der Wiederherstellung einer ausgeglichenen Enzymaktivität, die ausreicht, um das akkumulierte Substrat zu hydrolysieren und eine weitere Akkumulation zu verhindern.

Gereinigte Galsulfase, eine rekombinante Form der humanen N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatsulfatase, ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von circa 56 kD. Galsulfase setzt sich nach der Abspaltung des N-Terminus aus 495 Aminosäuren zusammen. Das Molekül enthält 6 N-gebundene Oligosaccharid-Modifikationsstellen. Nach intravenöser Infusion wird Galsulfase rasch aus dem Blutkreislauf entfernt und von Zellen in die Lysosomen aufgenommen, höchstwahrscheinlich über Mannose-6-Phosphatrezeptoren.

Die mit Naglazyme durchgeführten drei klinischen Studien konzentrierten sich auf die Bewertung der systemischen Manifestationen von MPS VI wie Leistungsfähigkeit, Gelenkbeweglichkeit, Gelenkschmerzen und Steifigkeit, Obstruktion der oberen Atemwege, manuelle Geschicklichkeit und Sehschärfe.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naglazyme wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, Phase 3-Studie mit 39 MPS VI-Patienten im Alter von 5 bis 29 Jahren bewertet. Die Mehrzahl der Patienten war bei der Vorstellung von kleinem Wuchs, nur eingeschränkt leistungsfähig und zeigte Symptome des Stütz- und Halteapparates. Patienten, die zu Studienbeginn (baseline) mehr als 5 Meter (m) aber weniger als 250 m in 6 Minuten im Rahmen eines 12-minütigen Gehtests gehen konnten bzw. nach 12 Minuten weniger als 400 m zurückgelegt hatten, wurden in die Studie aufgenommen.

Die Patienten erhielten entweder 1 mg/kg Galsulfase oder ein Placebo jede Woche über insgesamt 24 Wochen. Der primäre Endpunkt für die Bestimmung der Wirksamkeit war die Zahl der in 12 Minuten in Woche 24 zurückgelegten Meter im Vergleich zur Zahl der zu Studienbeginn (*baseline*) bewältigten Meter. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren die Geschwindigkeit, mit der Treppen in drei Minuten überwunden werden konnten, und die Glykosaminoglykan-Ausscheidung von behandelten Patienten über den Urin im Vergleich zu den Placebo-behandelten Patienten in Woche 24. Anschließend wurden 38 Patienten in eine offene Erweiterungsstudie aufgenommen, in der sie 1 mg/kg Galsulfase jede Woche erhielten.

Nach 24-wöchiger Therapie war bei mit Naglazyme behandelten Patienten eine Verbesserung bei der in 12 Minuten gehend zurückgelegten Distanz um 92 ± 40 m gegenüber den mit Placebo behandelten Patienten ($p = 0,025$) eingetreten. Bei den behandelten Patienten kam es in dem 3-minütigen Treppensteigetest zu einer Verbesserung von 5,7 Stufen pro Minute gegenüber den mit Placebo behandelten Patienten. Die behandelten Patienten erfuhren auch einen mittleren Rückgang der Glykosaminoglykan-Ausscheidung von $238 \pm 17,8$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin ($\pm$ Standardfehler [SE]) nach 24-wöchiger Behandlung gegenüber den Placebo-behandelten Patienten. Die GAG-Ergebnisse näherten sich dem normalen Varianzbereich für das Alter in der mit Naglazyme behandelten Gruppe an.

In einer weiteren randomisierten Phase 4-Studie mit 2 Dosierstärken erhielten vier MPS VI-Patienten < 1 Jahr Dosen von 1 bzw. 2 mg/kg/Woche über 53 bis 153 Wochen.

Trotz der Einschränkung durch die sehr kleine Zahl der aufgenommenen Patienten können die folgenden Schlüsse aus dieser Studie gezogen werden:

Die Behandlung mit Naglazyme ergab eine Verbesserung bzw. ein Ausbleiben einer Verschlechterung, des fazialen Dysmorphismus. Sie konnte die Progression der Skelettdysplasie und die Entwicklung von Hernien nicht verhindern, ebenso wenig wie die Progression der Hornhauttrübung. Die Wachstumsrate blieb normal über diese begrenzte Nachuntersuchungszeit. Bei allen vier Studienteilnehmern wurde ein besseres Hören zumindest auf einem Ohr festgestellt. Die GAG-Spiegel im Harn fielen um mehr als 70% ab, was den Werten bei älteren Patienten entsprach.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Galsulfase wurde bei 13 Patienten mit MPS VI bewertet, die 1 mg/kg Galsulfase als 4-stündige Infusion erhielten. Nach 24-wöchiger Behandlung betrug die mittlere ($\pm$ Standardabweichung [SD]) maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) 2.357 ($\pm$ 1.560) ng/ml und die mittlere ($\pm$ SD) Fläche unter der Plasmakonzentration/Zeit-Kurve (AUC_{0-t}) 5.860 ($\pm$ 4.184) h $\times$ ng/ml. Das mittlere ($\pm$ SD) Verteilungsvolumen (V_z) betrug 316 ($\pm$ 752) ml/kg und die mittlere ($\pm$ SD) Plasma-Clearance (CL) 7,9 ($\pm$ 14,7) ml/min/kg. Die mittlere ($\pm$ SD) Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) lag bei 22,8 ($\pm$ 10,7) Minuten in Woche 24.

Die pharmakokinetischen Parameter bei an der Phase 1 teilnehmenden Patienten blieben langfristig stabil (über mindestens 194 Wochen).

Galsulfase ist ein Protein und wird Erwartungen zufolge über die Peptidhydrolyse verstoffwechselt. Demzufolge dürfte eine eingeschränkte Leberfunktion die Pharmakokinetik von Galsulfase nicht klinisch relevant beeinflussen. Die renale Elimination von Galsulfase spielt für die Clearance wohl nur eine untergeordnete Rolle (siehe unter Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach Einmal- und Mehrfachgaben, allgemeinen Reproduktionstoxizität bzw. embryofetalen Entwicklung bei Ratten bzw. Kaninchen lassen die vorklinisch erhobenen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Untersuchungen zur peri- und postnatalen Toxizität wurden nicht durchgeführt. Ein genotoxisches und kanzerogenes Potential wird nicht erwartet.

Die Ursache für die klinische Relevanz der Hepatotoxizität (Gallengangshyperplasie / periportale Entzündung), wie sie bei klinisch relevanten Dosen in Toxizitätsstudien nach mehrfacher Dosierung bei Affen beobachtet wurde, ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat 1H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 3 Jahre.

Verdünnte Lösungen: Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für bis zu 4 Tage bei Raumtemperatur (23°C - 27°C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist Naglazyme aus Sicherheitsgründen sofort zu verwenden. Falls die Anwendung nicht sofort erfolgt, ist der Anwender für die Dauer und für die Bedingungen der Aufbewahrung während des Gebrauchs verantwortlich. Die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen während des Gebrauchs dürfen 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C, gefolgt von 24 Stunden bei Raumtemperatur (23 °C - 27 °C) nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit Stopfen (silikonisierter Butyl- oder Chlorobutylgummi) und einem Verschluss (aus Aluminium) mit Schnappdeckel (Polypropylen).

Packungsgrößen: 1 und 6 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche Naglazyme ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Das Konzentrat für die Herstellung einer Infusionslösung muss mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt werden. Dabei ist auf eine aseptische Arbeitsweise zu achten. Es wird empfohlen, die verdünnte Naglazyme-Lösung den Patienten mit einem Infusions-Set zu infundieren, das mit einem 0,2 µm In-line-Filter ausgestattet ist.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Zubereitung der Naglazyme-Infusionslösung (aseptische Arbeitsweise ist anzuwenden)

Zunächst ist die Zahl der je nach Körpergewicht des einzelnen Patienten für die Verdünnung benötigten Durchstechflaschen zu ermitteln. Diese müssen circa 20 Minuten vorher aus dem Kühlschrank genommen werden, damit sie Raumtemperatur annehmen können.

Vor der Verdünnung muss jede Durchstechflasche optisch auf feste Bestandteile und Verfärbungen kontrolliert werden. Die klare bis leicht trübe und farblose bis blassgelbe Lösung darf keine sichtbaren Partikel enthalten.

Aus einem 250 ml-Infusionsbeutel ist von der 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Infusionslösung ein dem Gesamtvolumen des hinzuzufügenden Naglazyme entsprechendes Volumen zu entnehmen und zu

verwerfen. Für Patienten mit einem Gewicht unter 20 kg und solche, die Gefahr laufen, eine Flüssigkeitsüberlastung zu erleiden, ist die Verwendung von 100 ml-Infusionsbeuteln in Betracht zu ziehen. In diesen Fällen sollte die Infusionsgeschwindigkeit (ml/min) gedrosselt werden, so dass sich die Infusionsdauer über nicht weniger als 4 Stunden erstreckt. Bei Verwendung von 100 ml-Infusionsbeuteln kann das Volumen an Naglazyme direkt dem Infusionsbeutel hinzugefügt werden.

Das Volumen an Naglazyme muss der 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Infusionslösung langsam hinzugegeben werden.

Die Lösung muss vor der Infusion sanft geschwenkt werden.

Vor der Anwendung ist die Lösung optisch auf feste Bestandteile zu kontrollieren. Es dürfen nur klare und farblose Lösungen ohne sichtbare Partikel verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Januar 2006
Datum der Verlängerung der Zulassung 26. Januar 2011

10. STAND DER INFORMATION

MM/YYYY

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR
DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR
DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

BioMarin Pharmaceutical Inc
46 Galli Drive, Novato, CA 94949
Vereinigte Staaten von Amerika

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Naglazyme 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Galsulfase

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 1 mg Galsulfase. Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 5 mg Galsulfase.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat 1H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
6 Durchstechflaschen mit Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
5 mg/5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Intravenöse Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern
Nicht einfrieren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nur zum einmaligen Gebrauch
Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/324/001 1 Durchstechflasche
EU/1/05/324/002 6 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE** aus klarem Typ 1-Glas, 5 ml**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Naglazyme 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Galsulfase
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 mg/5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank lagern
Nicht einfrieren

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Naglazyme 1 mg/ml Konzentrat für die Herstellung einer Infusionslösung Galsulfase

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Naglazyme und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Naglazyme beachten?
3. Wie ist Naglazyme anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Naglazyme aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Naglazyme und wofür wird es angewendet?

Naglazyme wird in der Behandlung von Patienten mit MPS VI (Mukopolysaccharidose VI) angewendet.

Menschen mit MPS VI weisen entweder eine geringe oder gar keine Konzentration eines Enzyms namens N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatsulfatase auf, das bestimmte Substanzen (Glykosaminoglykane) im Körper abbaut. Folglich werden diese Substanzen vom Körper nicht wie vorgesehen abgebaut und beseitigt. Sie sammeln sich in vielen Körpergeweben an, was die Symptome der MPS VI hervorruft.

Wie dieses Arzneimittel wirkt

Dieses Arzneimittel enthält ein rekombinantes Enzym namens Galsulfase. Dieses kann das natürliche Enzym ersetzen, das bei Patienten mit MPS VI fehlt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung die Gehfähigkeit und die Fähigkeit zum Treppensteigen verbessert, und die Glykosaminoglykan-Spiegel im Körper reduziert. Dieses Arzneimittel kann die Symptome von MPS VI verbessern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Naglazyme beachten?

Naglazyme darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie auf Galsulfase oder einen der sonstigen Bestandteile von Naglazyme mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen allergischen (Überempfindlichkeits-) Reaktionen reagiert haben und eine erneute Arzneimittelgabe nicht erfolgreich war.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Wenn Sie mit Naglazyme behandelt werden, kann es sein, dass mit der Infusion in Zusammenhang stehende Reaktionen auftreten. Eine solche Infusions-assoziierte Reaktion ist jede Nebenwirkung, die während der Infusion oder bis Ende des Infusionstages auftritt (siehe

Abschnitt 4 „Mögliche Nebenwirkungen“). Für den Fall, dass bei Ihnen eine solche Reaktion auftritt, **müssen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.**

- Falls eine allergische Reaktion auftritt, kann Ihr Arzt die Infusion verlangsamen oder beenden. Möglicherweise erhalten Sie von Ihrem Arzt dann auch zusätzliche Medikamente zur Behandlung allergischer Reaktionen.
- Wenn Sie Fieber oder Probleme beim Atmen haben; sprechen Sie Ihren Arzt darauf an, ob die Naglazyme-Infusion verschoben werden kann.
- Wenn bei Ihnen zu irgendeinem Zeitpunkt während Ihrer Naglazymetherapie eine Herzerkrankung diagnostiziert wird, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Ihre Infusion kann basierend auf diesen Informationen angepasst werden.
- Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberproblemen bislang nicht untersucht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer Nieren- oder Leberinsuffizienz leiden.
- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Muskelschmerzen, Taubheitsgefühl in den Armen oder Beinen, oder irgendwelche Darm- oder Blasenprobleme auftreten, da diese durch Druck auf das Rückenmark verursacht werden können.

Anwendung von Naglazyme zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Naglazyme sollte nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es ist nicht bekannt, ob Galsulfase in die Muttermilch übergeht. Daher sollte während der Behandlung mit Naglazyme auf das Stillen verzichtet werden. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Naglazyme enthält Natrium

Jede 5-ml-Durchstechflasche enthält 0,8 mmol (18,4 mg) Natrium und wird in 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung verabreicht. Dies muss von Patienten, die eine salzarme Diät halten müssen, berücksichtigt werden.

3. Wie ist Naglazyme anzuwenden?

Naglazyme wird Ihnen von Ihrem Arzt oder einem seiner Mitarbeiter verabreicht.

Die Dosis, die Sie erhalten, wird anhand Ihres Körpergewichts bestimmt.

Die empfohlene Dosis für Galsulfase beträgt 1 mg/kg Körpergewicht, gegeben einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Venentropf. Jede Infusion wird etwa 4 Stunden dauern. In der ersten Stunde wird die Infusionsgeschwindigkeit niedrig eingestellt (etwa 2,5% der gesamten Lösung), die Infusion des restlichen Volumens (etwa 97,5%) erfolgt dann über die nächsten 3 Stunden.

Wenn Sie eine größere Menge von Naglazyme erhalten haben als Sie sollten

Die Infusion von Naglazyme erfolgt unter der Aufsicht eines Arztes oder eines Mitarbeiters. Er oder sie werden sicherstellen, dass Sie die korrekte Dosis erhalten und erforderlichenfalls entsprechende Maßnahmen ergreifen.

Wenn die Anwendung von Naglazyme vergessen wurde

Wenn eine Infusion von Naglazyme vergessen wurde, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen traten hauptsächlich während der Verabreichung des Arzneimittels oder kurz danach auf ("infusionsbedingte Reaktionen"). Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen gehörten das Anschwellen des Gesichts, Fieber (sehr häufig), anormal lange Abstände zwischen den Atemzügen, Atembeschwerden, Asthma und Quaddeln (häufig) und Anschwellen der Zunge und des Rachens und schwerwiegende allergische Reaktionen gegen dieses Arzneimittel (Häufigkeit unbekannt).

Wenn bei Ihnen Reaktionen wie diese auftreten, informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt. Sie benötigen gegebenenfalls zusätzliche Medikamente zur Unterbindung einer allergischen Reaktion (z.B. Antihistamine und/oder Kortikosteroide) oder zur Fiebersenkung (Antipyretika).

Die häufigsten Symptome einer Infusionsreaktion sind Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag, Nesselsucht und Kurzatmigkeit.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Halsschmerzen
- Gastroenteritis
- schwache Reflexe
- Kopfschmerzen
- Augenentzündungen
- Trübung der Augen
- schlechtes Hörvermögen
- Bluthochdruck
- verstopfte Nase
- hervorstehender Nabel
- Erbrechen
- Übelkeit
- Juckreiz
- Schmerzen (einschl. Ohren-, Bauch-, Gelenk-, Brustschmerzen)
- Unwohlsein

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Tremor
- niedriger Blutdruck
- Husten
- Giemen
- Hautrötung

Andere Nebenwirkungen nicht bekannter Häufigkeit :

- Schock
- Kribbeln
- erniedrigte Herzfrequenz
- erhöhte Herzfrequenz
- bläuliche Haut
- Blässe der Haut
- Sauerstoffmangel im Blut
- schnelles Atmen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Naglazyme aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche nach "verw. bis" genannten Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Ungeöffnete Durchstechflaschen:

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Verdünnte Lösungen:

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für bis zu 4 Tage bei Raumtemperatur (23 °C - 27 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist Naglazyme aus Sicherheitsgründen sofort zu verwenden. Falls die Anwendung nicht sofort erfolgt, ist der Anwender für die Dauer und für die Bedingungen der Aufbewahrung während des Gebrauchs verantwortlich. Die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen während des Gebrauchs dürfen 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C, gefolgt von 24 Stunden bei Raumtemperatur (23 °C - 27 °C) nicht überschreiten.

Sie dürfen Naglazyme nicht verwenden, wenn es sichtbare Partikel enthält.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Naglazyme enthält

- Der Wirkstoff ist Galsulfase. 1 ml Naglazyme enthält 1 mg Galsulfase. Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 5 mg Galsulfase. Galsulfase ist eine rekombinante humane N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatsulfatase und wird gentechnisch aus den Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Naglazyme aussieht und Inhalt der Packung

Naglazyme ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Das klare bis leicht trübe und farblose bis blassgelbe Konzentrat darf keine sichtbaren Partikel enthalten. Die Lösung muss weiter verdünnt werden, bevor sie infundiert werden kann.

Packungsgrößen: 1 und 6 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im MM/YYYY

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Es gibt auch Links zu anderen Websites über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Naglazyme darf, außer mit den unten genannten, nicht mit anderen Arzneimitteln in der gleichen Infusion gemischt werden.

Jede Durchstechflasche Naglazyme ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Infusionslösung unter Einhaltung einer aseptischen Arbeitsweise verdünnt werden. Es wird empfohlen, die verdünnte Naglazyme-Lösung mit einem Infusions-Set zu infundieren, das mit einem 0,2 µm In-line-Filter ausgerüstet ist.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Zubereitung der Naglazyme Infusion (aseptische Arbeitsweise ist anzuwenden)

Zunächst ist die Zahl der je nach Körpergewicht des einzelnen Patienten für die Verdünnung benötigten Durchstechflaschen zu ermitteln. Diese müssen circa 20 Minuten vorher aus dem Kühlschrank genommen werden, damit diese Raumtemperatur annehmen können.

Vor der Verdünnung muss jede Durchstechflasche optisch auf feste Bestandteile und Verfärbungen kontrolliert werden. Die klare bis leicht trübe und farblose bis blassgelbe Lösung darf keine sichtbaren Partikel enthalten.

Aus einem 250 ml-Infusionsbeutel ist von der 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Infusionslösung ein dem Gesamtvolumen des hinzuzufügenden Naglazyme entsprechendes Volumen zu entnehmen und zu verwerfen. Für Patienten mit einem Gewicht unter 20 kg und solche, die Gefahr laufen, eine Flüssigkeitsüberlastung zu erleiden, ist die Verwendung von 100 ml-Infusionsbeuteln in Betracht zu ziehen. In diesen Fällen sollte die Infusionsgeschwindigkeit (ml/min) gedrosselt werden, so dass sich die Infusionsdauer über nicht weniger als vier Stunden erstreckt. Bei Verwendung von 100 mg-Infusionsbeuteln kann das Volumen des hinzuzufügenden Naglazyme direkt in den Infusionsbeutel gegeben werden.

Das entsprechende Volumen Naglazyme langsam zu der 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Infusionslösung hinzugeben.

Die Lösung vor der Infusion sanft schwenken.

Vor der Anwendung ist die Lösung optisch auf feste Bestandteile zu kontrollieren. Es dürfen nur klare und farblose Lösungen ohne sichtbare Partikel verwendet werden.