

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naglazyme, 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 1 mg galsulfaasia. Yksi 5 ml injektioampulli sisältää 5 mg galsulfaasia.

Galsulfaasi on rekombinantti ihmisen N-asetyyyligalaktosamiini 4-sulfataasi, joka on valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla nisäkkösoluviljelmässä (kiinanhamsterin munasarjasolut, CHO).

Apuaineet

Yksi 5 ml:n injektioampulli sisältää 0,8 mmol (18,4 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Naglazyme on tarkoitettu pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon potilaille, joilla on varmuudella diagnosoitu *mukopolysakkaridoosi VI* (MPS VI; N-asetyyyligalaktosamiini 4-sulfataasin puutos; Maroteaux-Lamyn oireyhtymä) (ks. kohta 5.1).

On erittäin tärkeää hoitaa myös alle 5-vuotiaita potilaita, joiden tauti on vaikea, vaikka vaiheen 3 tutkimuksissa ei ollutkaan mukana alle 5-vuotiaita potilaita. Alle 1-vuotiaiden hoidosta on niukasti tietoa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Kuten perinnöllisissä lysosomaalisissa sairauksissa yleensä, ja etenkin vaikeissa tapauksissa, on erittäin tärkeää, että hoito aloitetaan mahdollisimman varhain ja ennen taudin pysyvien kliinisten oireiden ilmaantumista.

Naglazyme-hoidon tulee tapahtua MPS VI:n tai muiden perinnöllisten aineenvaihduntasairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Naglazymen annos tulee tapahtua asianmukaisessa hoitopaikassa, jossa lääketieteellisissä hätätilanteissa tarvittava elvytyslaitteisto on välittömästi saatavilla.

Annostus

Suosittelun galsulfaasiannos on 1 mg painokiloa kohti annettuna kerran viikossa 4 tuntia kestävästä laskimoinfuusiona.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Naglazyme-valmisteen turvallisuutta ja tehoa yli 65- vuotiaille potilaille ei ole varmistettu, eikä näille potilaille voida suositella muuta annostusta.

Munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavat

Naglazyme-valmisteen turvallisuutta ja tehoa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa ei ole tutkittu (ks. kohta 5.2), eikä näille potilaille voida suositella muuta annostusta.

Pediatriiset potilaat

Ei ole viitteitä siitä, että mitään erityistä pitäisi ottaa huomioon annettaessa Naglazyme-valmistetta pediatriisille potilaille. Toistaiseksi saatavilla olevat tiedot on kerrottu kohdassa 5.1.

Antotapa

Infuusion alkunopeus tulee säätää niin, että noin 2,5 % koko liuosmäärästä infusoidaan ensimmäisen tunnin aikana ja loput (noin 97,5 %) seuraavien kolmen tunnin aikana.

Hoidettaessa potilaita, jotka ovat vaarassa saada liikaa nestettä ja joiden paino on alle 20 kg, tulee harkita 100 ml:n infuusiopussin käyttöä. Tässä tapauksessa infuusionopeutta (ml/min) tulee hidastaa niin, että kokonaiskesto-aika on edelleen vähintään 4 tuntia.

Esilääkitys, ks. kohta 4.4. Tarkemmat ohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Vaikea tai hengenvaarallinen yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille, ellei yliherkkyys ole hallittavissa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ilmatieahtauman hoito

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on ilmatieahtauma, ja antihistamiinien ja muun sedatiivisen lääkevalmisteen käyttöä näiden potilaiden hoitoon on rajoitettava tai seurattava huolellisesti. Lisäksi tulee harkita ylipainehengityslaitteen käyttöä unen aikana ja mahdollista trakeostomiaa kliinisen tilanteen mukaan.

Jos potilaalla on akuutti kuume- tai hengitystiesairaus, Naglazyme-infuusioita voidaan joutua siirtämään myöhemmäksi.

Infuusioreaktioiden hoito

Naglazyme-hoitoa saaneille potilaille on kehittynyt infuusioreaktioita, jollaisia ovat mitkä tahansa infuusion aikana tai infuusiopäivän loppuun mennessä ilmenevät haittavaikutukset (ks. kohta 4.8).

Naglazymellä tehtyjen kliinisten tutkimusten tulosten mukaan valtaosan potilaista oletetaan kehittävän IgG-vasta-aineita galsulfaasille 4–8 viikon kuluessa hoidon alusta. Naglazymellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa infuusioreaktiot pystyttiin yleensä hoitamaan keskeyttämällä infuusio, hidastamalla infuusionopeutta tai antamalla potilaalle (esilääkityksenä) antihistamiinia ja/tai antipyreettiä (parasetamolia), jolloin potilas pystyi jatkamaan hoitoa.

Hoidon jatkamisesta pitkän keskeytyksen jälkeen on vain vähän tietoa, joten tällöin on noudatettava varovaisuutta, sillä tilanteeseen liittyy teoriassa suurentunut yliherkkyysreaktion riski.

Naglazymen annon yhteydessä suositellaan, että potilaille annetaan esilääkitystä (antihistamiinia ja mahdollisesti myös antipyreettiä) noin 30–60 minuuttia ennen infuusion alkua, millä minimoidaan mahdolliset infuusioreaktiot.

Lievien tai keskivaikeiden infuusioreaktioiden yhteydessä tulee harkita antihistamiini- ja parasetamolihoitoa ja/tai infuusionopeuden hidastamista puoleen reaktion ilmenemishetken nopeudesta.

Yksittäisen vaikean infuusioreaktion yhteydessä infuusio tulee keskeyttää, kunnes oireet lievittyvät. Antihistamiini- ja parasetamolihoitoa tulee harkita. Infuusio voidaan aloittaa uudestaan niin, että infuusionopeus pienennetään 50–25 prosenttiin reaktion ilmenemishetkellä käytetystä nopeudesta.

Toistuvan keskivaikean infuusioreaktion yhteydessä tai yksittäisen vaikean infuusioreaktion uusiuduttua tulee harkita esilääkitystä (antihistamiinia ja parasetamolia ja/tai kortikosteroidia) ja infuusionopeuden hidastamista 50–25 prosenttiin edellisen reaktion ilmenemishetkellä käytetystä nopeudesta.

Kuten laskimoon annettavan proteiinilääkevalmisteen käytön yhteydessä yleensä, vaikeat allergistyyppiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia. Jos tällaisia reaktioita ilmenee, suositellaan Naglazyme-hoidon keskeyttämistä välittömästi ja asianmukaisen hoidon aloittamista. Käytössä olevat lääketieteellisten hätätilanteiden hoitostandardit tulee ottaa huomioon. Jos Naglazyme-infuusio on aiheuttanut potilaalle aiemmin allergisen reaktion, valmistetta uudelleen käytettäessä on noudatettava varovaisuutta; infuusioiden aikana paikalla olevan henkilökunnan on oltava asianmukaisesti koulutettua, ja saatavilla on oltava tarvikkeet elvytykseen hätätilanteessa (kuten adrenaliinia). Vaikea tai hengenvaarallinen yliherkkyys on valmisteen uudelleen käytön vasta-aihe, ellei yliherkkyys ole hallittavissa. Katso myös kohta 4.3.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,8 mmol (18,4 mg) natriumia yhtä injektio-pulloa kohti ja se annetaan sekoitettuna natriumkloridi-injektio-liuokseen (9 mg/ml) (ks. kohta 6.6). Tämä on otettava huomioon, jos natriumin määrää potilaan ruokavaliassa on rajoitettu.

Selkäytimen puristustila selkä- tai kaularangan alueella

Selkäytimen puristustila selkä- tai kaularangan alueella ja siitä johtuva myelopatia on tunnettu, vakava komplikaatio, joka voi johtua MPS VI -taudista. Valmisteen tultua markkinoille on ilmoitettu, että joillekin Naglazyme-hoitoa saaneille potilaille on joko tullut ensimmäistä kertaa tällainen selkäytimen puristustila, joka on vaatinut dekompressioleikkausta, tai ennestään ollut tila on pahentunut siinä määrin, että leikkausta on tarvittu. Potilaita on seurattava selkä- tai kaularangan alueella ilmenevän selkäytimen puristustilan merkkien ja oireiden varalta (joita ovat selkäkipu, raajojen paralyysi puristuskohdan alapuolella, virtsa- ja ulosteinkontinenssi), ja heille on annettava asianmukaista kliinistä hoitoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Fertilitaetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Naglazymen käytöstä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3). Naglazymeä ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö galsulfaasi maitoon, joten imetys tulee lopettaa Naglazyme-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Lisääntymistutkimuksissa rotille ja kaniineille on annettu Naglazyme-valmistetta enintään 3 mg/kg/vrk ilman mitään merkkiä hedelmällisyyden vähenemisestä tai haitoista alkiolle tai sikiölle.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Koska kliinisissä tutkimuksissa on ollut niin vähän potilaita, kaikkien Naglazyme-tutkimusten haittatapahtumatiedot on yhdistetty ja niistä on tehty yhteinen kliinisten tutkimusten turvallisuusanalyysi.

Kaikki NAGLAZYME-hoitoa saaneet potilaat (59/59) ilmoittivat ainakin yhdestä haittatapahtumasta. Suurimmalla osalla (42/59; 71 %) potilaista oli vähintään yksi haittavaikutus. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat kuume, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, vilunväreet, pahoinvointi, päänsärky, vatsakipu, oksentelu ja hengenahdistus. Vakavia haittavaikutuksia olivat kurkunpään turvotus, hengityskatko, kuume, nokkosihottuma, hengitysvaikeudet, angioedeema, astma ja anafylaktinen reaktio.

Infuusioreaktiosta oli määritelmän mukaan kyse, jos haittavaikutus tuli joko Naglazyme-infuusion aikana tai infuusiopäivän loppuun mennessä, ja niitä todettiin 33:lla (56 %) niistä yhteensä 59 potilaasta, jotka saivat Naglazyme-hoitoa viidessä kliinisessä tutkimuksessa. Infuusioreaktiot saattoivat alkaa jo 1. Naglazyme-hoitoviikolla tai vasta 146. viikolla, ja niitä ilmeni monen infuusion aikana mutta ei aina peräkkäisillä viikoilla. Hyvin yleisiä infuusioreaktion oireita olivat kuume, vilunväreet, ihottuma, nokkosihottuma ja hengenahdistus. Yleisiä infuusioreaktion oireita olivat kutina, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi, hypertensio, päänsärky, rintakipu, eryteema, yskä, hypotensio, angioedeema, hengitysvaikeudet, vapina, sidekalvotulehdus, huonovointisuus, bronkospasmi ja nivelkipu.

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1 elinjärjestelmien mukaisesti.

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-yleisyysluokituksen mukaan. Hyvin yleiset haittavaikutukset: $\geq 1/10$. Yleiset haittavaikutukset: $\geq 1/100$, $< 1/10$. Pienen potilasmäärän vuoksi yksittäisellä potilaalla ollut haittavaikutus on luokiteltu yleiseksi.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Markkinoilla olleen lääkkeen haittavaikutukset ovat mukana yleisyysluokassa "tuntematon".

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa yhteensä yhdellä potilaalla ilmeni uniapnea.

Taulukko 1: Naglazymen haittavaikutusten yleisyys

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	MedDRA:n suosittelu-termi	Yleisyys
Immuunijärjestelmä	Anafylaksi, sokki	Tuntematon
Infektiot	Faryngiitti ¹ , gastroenteriitti ¹	Hyvin yleinen
Hermosto	Refleksittömyys ¹ , päänsärky	Hyvin yleinen
	Vapina	Yleinen
	Parestesia	Tuntematon
Silmät	Konjunktiviitti ¹ , sarveiskalvon samentuma ¹	Hyvin yleinen
Sydän	Bradykardia, takykardia, syanoosi	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Korvakipu ¹ , kuulon heikkeneminen ¹	Hyvin yleinen
Verisuonisto	Hypertensio ¹	Hyvin yleinen
	Hypotensio	Yleinen
	Kalpeus	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus ¹ , nenän tukkoisuus ¹	Hyvin yleinen
	Hengityskatko ¹ , yskä, hengitysvaikeudet, astma, bronkospasmi	Yleinen
	Kurkunpään turvotus, hypoksia, takypnea	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu ¹ , napatyrä ¹ , oksentelu, pahoinvointi	Hyvin yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Angioedeema ¹ , ihottuma ¹ , nokkosihottuma, kutina	Hyvin yleinen
	Eryteema	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu ¹ , rintakipu ¹ , vilunväreet ¹ , huonovointisuus ¹ , kuume	Hyvin yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Hyvin yleinen

¹Lumekontrolloidussa tutkimuksessa näitä vaikutuksia ilmoitettiin esiintyneen useammin vaikuttavaa ainetta kuin lumelääkettä saaneiden joukossa; niiden yleisyys laskettiin 39 potilaan joukossa sokkoutetussa 3. vaiheen tutkimuksessa. Muita vaikutuksia, joiden yleisyys tiedettiin, ilmoitettiin olleen yhteensä 59:llä Naglazyme-hoitoa saaneella potilaalla viidessä kliinisessä tutkimuksessa.

Esiintymistäajuudeltaan tuntemattomista vaikutuksista ilmoitettiin valmisteen ollessa jo markkinoilla.

Neljälle alle 1-vuotiaalle potilaalle annetun suuremman annoksen (2 mg/kg/viikko) yleinen turvallisuusprofiili ei poikennut kliinisesti merkittävästi suositellun annoksen 1 mg/kg/viikko turvallisuusprofiilista ja vastasi Naglazyme-valmisteen turvallisuusprofiilia, joka oli todettu vanhemmista lapsista.

Immunogeenisyys

IgG-vasta-aineet tutkittiin 54:llä 59:stä kliinisissä tutkimuksissa Naglazyme-hoitoa saaneesta potilaasta. Galsulfaasin IgG-vasta-aineita esiintyi 53:lla potilaalla (98 %) 54:stä.

Kolmen kliinisen tutkimuksen tulosten perusteella on tehty 48 potilaan kattava vasta-aineanalyysi.

Vaikka toistuvia infuusioreaktioita oli suuremmalla osalla niistä potilaista, joiden vasta-aineiden kokonaistitterit olivat suuret, ei reaktioiden esiintymistiheyttä eikä vaikeutta pystynyt ennakoimaan galsulfaasivasta-ainetitterin perusteella. Vasta-aineiden kehitys ei myöskään ennusta tehon heikkenemistä, vaikka potilailla, joiden kestävyysparametreissa tai virtsan glykosaminoglykaaneissa (GAG) todettu vaste oli vähäinen, oli yleensä suuremmat galsulfaasivasta-ainetitterit kuin niillä, joiden vaste oli hyvä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#).

4.9 Yliannostus

Useat potilaat ovat saaneet koko Naglazyme-annoksen noin kaksi kertaa suositusnopeuden suuruisella infuusionopeudella ilman ilmeisiä haittavaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, entsyymit, ATC-koodi: A16AB08.

Mukopolysakkaridien kertymätauti johtuvat tiettyjen glykosaminoglykaanien (GAG) hajottamiseen tarvittavien lysosomaalisten entsyymien puutoksesta. MPS VI on heterogeeninen ja useisiin elinjärjestelmiin vaikuttava häiriö, jonka ominaispiirteenä on N-asetyyliagalaktosamiini 4-sulfataasin puutos. N-asetyyliagalaktosamiini 4-sulfataasi on lysosomaalinen hydrolaasi, joka katalysoi erään glykosaminoglykaanin, dermataanisulfaatin, sulfaattiosan hydrolyysiä. Heikentynyt N-asetyyliagalaktosamiini 4-sulfataasiaktiivisuus tai sen puuttuminen johtaa dermataanisulfaatin kertymiseen moniin solutyyppeihin ja kudoksiin.

Entsyymikorvaushoidolla pyritään palauttamaan entsyymiaktiivisuus tasolle, joka riittää kertyneen substraatin hydrolysoimiseen ja kertymisen estämiseen jatkossa.

Puhdistettu galsulfaasi, rekombinantti ihmisen N-asetyyliagalaktosamiini 4-sulfataasi, on glykoproteiini, jonka molekyylipaino on noin 56 kD. Galsulfaasi koostuu noin 495 aminohaposta N-päänteen lisäksi. Molekyylissä on 6 N-liittynyttä oligosakkaridimodifikaatiokohtaa. Laskimoon annetun infuusion jälkeen galsulfaasi poistuu nopeasti verenkierrosta ja otetaan solujen lysosomeihin, todennäköisimmin mannoosi-6-fosfaattireseptorien avulla.

Naglazymellä tehdyissä kolmessa kliinisessä tutkimuksessa keskityttiin arvioimaan MPS VI:n systeemisiä oireita, kuten kestävyttä, nivelten liikkuvuutta, nivelkipua ja -jäykkyyttä, ylähengitystiehtaumia, käsien näppäryyttä ja näöntarkkuutta.

Naglazymen turvallisuutta ja tehokkuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa, johon osallistui 39 MPS VI -potilasta, joiden ikä oli 5–29 vuotta. Valtaosa potilaista oli lyhytkasvuisia, heidän kestävyytensä oli vähäinen ja heillä oli tuki- ja liikuntaelimestön oireita. Tutkimukseen otettiin potilaita, jotka pystyivät lähtötilanteessa kävelemään 12 minuutin kävelykokeessa yli 5 metriä (m), mutta alle 250 m 6 minuutin aikana tai alle 400 m 12 minuutin aikana.

Potilaat saivat joko 1 mg/kg galsulfaasia tai plaseboa joka viikko yhteensä 24 viikon ajan. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli 12 minuutin aikana kävelty metrimäärä viikolla 24 verrattuna lähtötilanteessa käveltyyn metrimäärään. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat portaiden kiipeämisenopeus kolmessa minuutissa ja glykosamiiniglykaanin erittyminen virtsaan viikolla 24 hoitoa saaneilla potilailla verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin. Tämän jälkeen 38 potilasta osallistui avoimeen jatkotutkimukseen, jossa he saivat 1 mg/kg galsulfaasia joka viikko.

24 hoitoviikon jälkeen Naglazyme-hoitoa saaneiden potilaiden 12 minuutissa kävelemä matka parani 92 ± 40 m verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin ($p = 0,025$). Hoitoa saaneiden potilaiden porrasnopeus parani 5,7 portaalla/minuutti 3 minuutin portaiden kiipeämiskokeessa verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin. 24 hoitoviikon jälkeen myös hoitoa saaneiden potilaiden virtsaan erittyvän glykosaminoglykaanin määrä väheni keskimäärin $238 \pm 17,8$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatiniinia (\pm keskivirhe) verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin. GAG-tulokset lähestyivät ikänormaaleja arvoja Naglazyme-hoitoryhmässä.

Vaiheen 4 satunnaistetussa kahden annostason tutkimuksessa neljälle alle 1-vuotiaalle MPS VI -potilaalle annettiin 1 tai 2 mg/kg viikossa 53–153 viikon ajan.

Vaikka potilasmäärä oli näin pieni, tutkimuksesta voidaan vetää seuraavat johtopäätökset:

Naglazyme-hoito paransi kasvojen dysmorfiaa tai esti sitä pahenemasta. Se ei estänyt luustodysplasian etenemistä, tyrien muodostumista eikä sarveiskalvon samenessen etenemistä. Kasvunopeus pysyi lyhyen seuranta-ajan normaalina. Kaikkien neljän potilaan kuulo parani vähintään toisessa korvassa. Virtsan GAG-pitoisuudet vähenivät yli 70 %, mikä vastaa vanhemmista potilaista saatuja tuloksia.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut sairauden harvinaisuuden vuoksi mahdollista saada täydellistä tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uuden tiedon, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Galsulfaasin farmakokinetiikkaa arvioitiin kolmelta potilaalta MPS VI -potilaalla, jotka saivat 1 mg/kg galsulfaasia 4 tuntia kestävässä infuusiona. 24 hoitoviikon jälkeen plasman maksimipitoisuuden (C_{max}) keskiarvo (\pm keskihajonta [SD]) oli $2,357 (\pm 1,560)$ ng/ml, ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan ($\text{AUC}_{0-\infty}$) keskiarvo (\pm SD) oli $5,860 (\pm 4,184)$ h \times ng/ml. Jakautumistilavuuden (V_z) keskiarvo (\pm SD) oli $316 (\pm 752)$ ml/kg, ja plasmapuhdistuman (CL) keskiarvo (\pm SD) oli $7,9 (\pm 14,7)$ ml/min/kg. Eliminaation puoliintumisajan ($t_{1/2}$) keskiarvo (\pm SD) oli $22,8 (\pm 10,7)$ minuuttia viikolla 24.

Vaiheen 1 potilaista mitatut farmakokineettiset parametrit ovat pysyneet vakaina pitkällä aikavälillä (ainakin 194 viikon ajan).

Galsulfaasi on proteiini, ja sen odotetaan hajoavan aineenvaihdunnassa peptidihydrolyysin kautta. Maksan vajaatoiminnalla ei siis odoteta olevan kliinisesti merkitsevää vaikutusta galsulfaasin farmakokinetiikkaan. Munuaisten kautta tapahtuvaa galsulfaasieliminaatiota pidetään vähäisenä puhdistumareittinä (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annostoksisuutta, toistuvan altistuksen toksisuutta tai yleistä lisääntymistoimintaa tai vaikutusta alkion- ja sikiönkehitykseen rotilla ja kaniineilla koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Peri- ja postnataalista toksisuutta ei ole tutkittu. Valmisteella ei odoteta olevan genotoksista tai karsinogeenistä vaikutusta.

Apinoilla tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa kliinisesti relevanteilla annoksilla havaittiin kliinisesti merkittävää maksatoksisuutta (sappitiehyhyperplasia/periportaalitulehdus), jonka syytä ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Mononatriumfosfaatti, monohydraatti
Dinatriumfosfaatti, heptahydraatti
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot: 3 vuotta.

Laimennetut liuokset: Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiliteetti on osoitettu 4 vuorokauden asti huoneenlämmössä (23 °C - 27 °C).

Mikrobiologisen turvallisuuden kannalta Naglazyme on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden tulisi normaalisti olla yli 24 tuntia 2 °C - 8 °C lämpötilassa ja sen jälkeen yli 24 tuntia huoneenlämmössä (23 °C - 27 °C) valmisteen annon aikana.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoko

Injektiopullo (tyypin 1 lasia), jossa tulppa (silikonoitua klorobutyylilikumia) ja sinetti (alumiinia), jossa repäisyypäällisyys (polypropyleeniä).

Pakkauskoot: 1 ja 6 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kukin Naglazyme-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Infuusiokonsentraatti liuosta varten on laimennettava 9 mg/ml (0,9%) NaCl-infuusionesteellä käyttäen aseptista tekniikkaa. Kun laimennettua Naglazyme-liuosta annetaan potilaille, suositellaan käytettävän infuusiolaitteistoa, jossa on 0,2 µm in-line-suodatin.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Naglazyme-infuusion valmistaminen käyttövalmiiksi (käytä aseptista tekniikkaa)

Laimennettavien injektiopullojen määrä määritetään potilaan painon mukaan, ja vastaava määrä injektiopulloja otetaan jääkaapista huoneenlämpöön noin 20 minuuttia etukäteen, jotta ne ehtivät lämmetä huoneenlämpöiseksi.

Ennen laimentamista kukin injektiopullo tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värivirheiden varalta. Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankellertävä liuos ei saa sisältää näkyviä hiukkasia.

250 ml infuusiopussillisesta 9 mg/ml (0,9%) NaCl-infuusionestettä otetaan lisättävän Naglazyme-kokonaistilavuusmäärän suuruinen tilavuusmäärä liuosta, joka heitetään pois. Hoidettaessa potilaita, jotka ovat vaarassa saada liikaa nestettä ja joiden paino on alle 20 kg, tulee harkita 100 ml infuusiopussin käyttöä. Tässä tapauksessa infuusionopeutta (ml/min) tulee hidastaa niin, että kokonaiskestoaika on edelleen vähintään 4 tuntia. Käytettäessä 100 ml infuusiopusseja Naglazyme-tilavuusmäärä voidaan lisätä suoraan infuusiopussiin.

Naglazyme-tilavuusmäärä lisätään hitaasti 9 mg/ml (0,9%) NaCl-infuusionesteeseen.

Liuos sekoitetaan varovasti ennen infuusiota.

Liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen käyttöä. Vain kirkkaat ja värittömät liuokset, joissa ei ole näkyviä hiukkasia, voidaan käyttää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myöntämispäivämäärä: 24. tammikuuta 2006
Uudistettu viimeksi: 26. tammikuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

MM/YYYY

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**
- C. MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT ERITYISVELVOITTEET**

A BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Catalent UK Packaging Ltd.
Wingates Industrial Park,
Westhoughton, Bolton,
Lancs, BL5 3XX
Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

• MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

• EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei oleellinen.

• MUUT EHDOT

Myyntiluvan haltija sitoutuu tekemään lääketurvasuunnitelmassa kuvatut tutkimukset ja lääketurvatoimet.

Päivitetty riskinhallintasuunnitelma on toimitettava CHMP:n ihmislääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti.

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.1. kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen valmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin valmiste on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutuu tekemään lääketurvasuunnitelmassa kuvatut tutkimukset ja lääketurvatoimet kuten myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.2 esitetystä riskinhallintasuunnitelma (RMP), versio 002, sekä kaikissa myöhemmissä CHMP:n hyväksymissä RMP:n päivityksissä on esitetty.

CHMP:n ihmislääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitettyt RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskin minimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskin minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.

PSUR:t

Myyntiluvan haltija toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset vuosittain, ellei CHMP toisin määrää.

C. MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT ERITYISVELVOITTEET

Myyntiluvan haltijan on määrätyn aikataulun mukaisesti toteutettava seuraava tutkimusohjelma, jonka tulosten perusteella valmisteen hyötyhaittasuhde arvioidaan vuosittain uudelleen.

Erityisveloitteet:

Kuvaus:	Määräpäivä
<p>Moduuli 5 – Kliiniset tiedot</p> <p><u>SO2 001.3</u></p> <p>Naglazyme-hoidon pitkäaikaisturvallisuutta ja -tehoa koskevien tietojen arvioimiseksi tehdään kliininen seurantaohjelma (CSP).</p> <p>Kliinisen seurantaohjelman sisällä tehdään osatutkimuksia, joissa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Arvioidaan Naglazymen vaikutusta raskauteen ja imetykseen. 2. Arvioidaan Naglazymen turvallisuutta ja tehoa kymmenellä alle 5-vuotiaalla lapsella, joita hoidetaan 1 mg/kg annoksilla vähintään 1 vuoden ajan. <p>Tietoa kerätään myös kliinisestä tilasta, haittatapahtumista, immunogeenisuusarvioinneista ja mahdollisista vaikutuksista vasta-ainemuodostukseen.</p> <p>Kliinisen seurantaohjelman tiedot analysoidaan vuoden välein, ja tulokset toimitetaan vuosittaisten raporttien muodossa.</p> <p>Potilaiden kliinisestä tilasta kerätään yksityiskohtaisia tietoja tutkimukseenoton yhteydessä sekä vuosittain vähintään 15 vuoden ajan.</p> <p>Muita mittauksia (virtsan GAG-arvot, vasta-aineet) tehdään tätä useammin.</p> <p>Vaikeaa ja vakavaa maksatoksisuutta arvioidaan määräaikaisten turvallisuuskatsausten (PSUR) avulla ja lisäksi myös analysoimalla näitä tapahtumia kliinisen tutkimusohjelman tietokannassa.</p> <p>Tutkimusohjelmaan otettaville tutkimushenkilöille tehdään rutiininomaisesti virtsan glykosaminoglykaanimäärityksiä, ja heiltä otetaan rutiininomaisesti näytteitä vasta-aineiden kokonaismäärän tutkimuksia varten tutkimusaikataulussa tarkemmin kuvatulla tavalla. Korkeampia vasta-ainepitoisuuksia (≥ 65610 Dilution Fraction) verrataan potilaan virtsan GAG-arvoihin. Tarkoituksena on arvioida mahdolliset vaikutukset tehoon.</p> <p>Tutkimushenkilöiltä, joiden virtsan GAG-arvot pysyvät johdonmukaisesti koholla ja joiden vasta-ainepitoisuudet ovat korkeat, analysoidaan vasta-ainenäytteet mahdollisen neutralisoivan vaikutuksen toteamiseksi.</p> <p>Vasta-aineiden kokonaismäärän määrittämistä varten otetaan näytteitä spesifisin aikavälein. Jos lääkäri epäilee IgE-välitteistä reaktiota, hänen tulee tutkimussuunnitelman mukaisesti pyytää myyntiluvan haltijaa tekemään IgE-vasta-ainetestit.</p> <p>Tämän kliinisen seurantaohjelman lopullinen tutkimusraportti toimitetaan 31.7.2020 mennessä.</p>	<p>Väliaikatulokset toimitetaan kliinisen seurantaohjelman vuotuisissa raporteissa.</p> <p>Vuosittaisiin uudelleenarviointeihin kuuluu lyhyt päivitys.</p>
<p><u>SOB 002</u></p> <p>Naglazyme-hoidon pitkäaikaisturvallisuutta ja -tehoa koskevien tietojen arvioimiseksi tehdään kliininen seurantaohjelma (CSP).</p> <p>Kliinisen seurantaohjelman sisällä tehdään osatutkimuksia, joissa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Arvioidaan Naglazymen vaikutusta raskauteen ja imetykseen. 2. Arvioidaan Naglazymen turvallisuutta ja tehoa kymmenellä alle 5-vuotiaalla lapsella, joita hoidetaan 1 mg/kg annoksilla vähintään 1 vuoden ajan. <p>Tietoa kerätään myös kliinisestä tilasta, haittatapahtumista, immunogeenisuusarvioinneista ja mahdollisista vaikutuksista vasta-ainemuodostukseen.</p> <p>Kliinisen seurantaohjelman tiedot analysoidaan vuoden välein, ja tulokset toimitetaan vuosittaisten raporttien muodossa.</p> <p>Potilaiden kliinisestä tilasta kerätään yksityiskohtaisia tietoja tutkimukseenoton yhteydessä sekä vuosittain vähintään 15 vuoden ajan.</p> <p>Muita mittauksia (virtsan GAG-arvot, vasta-aineet) tehdään tätä useammin.</p> <p>Vaikeaa ja vakavaa maksatoksisuutta arvioidaan määräaikaisten turvallisuuskatsausten (PSUR) avulla ja lisäksi myös analysoimalla näitä</p>	<p>Kliinisen seurantaohjelman lopullinen tutkimusraportti: 31.7.2020</p>

<p>tapahtumia kliinisen tutkimusohjelman tietokannassa.</p> <p>Tutkimusohjelmaan otettaville tutkimushenkilöille tehdään rutiininomaisesti virtsan glykosaminoglykaanimäärityksiä, ja heiltä otetaan rutiininomaisesti näytteitä vasta-aineiden kokonaismäärän tutkimuksia varten tutkimusaikataulussa tarkemmin kuvatulla tavalla. Korkeampia vasta-ainepitoisuuksia (≥ 65610 Dilution Fraction) verrataan potilaan virtsan GAG-arvoihin. Tarkoituksena on arvioida mahdolliset vaikutukset tehoon.</p> <p>Tutkimushenkilöiltä, joiden virtsan GAG-arvot pysyvät johdonmukaisesti koholla ja joiden vasta-ainepitoisuudet ovat korkeat, analysoidaan vasta-ainenäytteet mahdollisen neutralisoivan vaikutuksen toteamiseksi.</p> <p>Vasta-aineiden kokonaismäärityksiä varten otetaan näytteitä spesifisin aikavälein. Jos lääkäri epäilee IgE-välitteistä reaktiota, hänen tulee tutkimussuunnitelman mukaisesti pyytää myyntiluvan haltijaa tekemään IgE-vasta-ainetestit.</p> <p>Tämän kliinisen seurantaohjelman lopullinen tutkimusraportti toimitetaan 31.7.2020 mennessä.</p>	
<p><u>SO2 003.2</u></p> <p>Naglazyme-annoksen arvioimiseksi ryhdytään useisiin toimenpiteisiin. Myös markkinoilletulon jälkeen kerätyt tiedot käydään läpi sen selvittämiseksi, voidaanko kliinisissä tutkimuksissa käytettyjä tehokkuutta koskevia lopputapahtumia vastaavaa sopivaa Naglazyme-ylläpitoannosta suositella.</p>	<p>Väliaikatulokset toimitetaan vuotuisissa uudelleenarviointi raporteissa.</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naglazyme
1 mg/ml
Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Galsulfaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra liuosta sisältää 1 mg galsulfaasia. Yksi 5 ml injektiopullo sisältää 5 mg galsulfaasia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi
Mononatriumfosfaatti, monohydraatti
Dinatriumfosfaatti, heptahydraatti
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Lisätietoa on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten
6 injektiopulloa infuusiokonsentraattia, liuosta varten
5 mg/5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN
TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI,
JOS TARPEEN**

Vain kertakäyttöön
Käyttämätön liuos on hävitettävä

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/324/001 1 injektiopullo
EU/1/05/324/002 6 injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**
Väritön 5 ml INJEKTIOPULLO, tyyppi 1

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Naglazyme 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Galsulfaasi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

5 mg/5 ml

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Naglazyme, 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten Galsulfaasi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä tämä lääke on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä
3. Miten tätä lääkettä annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tämän lääkkeen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä tämä lääke on ja mihin sitä käytetään

Naglazyme-valmistetta käytetään sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on MPS VI (mukopolysakkaridoosi VI).

MPS VI -tautia sairastavilla on vain vähän tai ei lainkaan N-asetyyliGalaktosamiini 4-sulfataasi -nimistä entsyymiä, joka hajottaa elimistössä tiettyjä aineita (glykosaminoglykaaneja). Siksi nämä aineet eivät hajoa eikä elimistö pysty käsittelemään niitä niin kuin pitäisi. Niitä kertyy moniin kudoksiin, ja tästä johtuvat MPS VI -taudin oireet.

Miten tämä lääke toimii

Tämä lääke sisältää galsulfaasi-nimistä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua entsyymiä. Se pystyy korvaamaan MPS VI -potilailta puuttuvan luonnonentsyymin. Hoidon on osoitettu parantavan kykyä kävellä ja kiivetä portaita ja vähentävän elimistön glykosaminoglykaanipitoisuuksia. Tämä lääke voi lievittää MPS VI -taudin oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä

Sinulle ei saa antaa tätä lääkettä

- Jos galsulfaasi tai Naglazymen jokin muu aine on aiheuttanut sinulle vaikean tai hengenvaarallisen allergisen (yliherkkyys-)reaktion eikä lääkkeen uudelleenanto ole onnistunut.

Varoitukset ja varotoimet

- Jos saat Naglazyme-hoitoa, sinulle voi tulla infuusioreaktioita. Infuusioreaktio on mikä tahansa haittavaikutus, joka ilmenee infuusion aikana tai infuusiopäivän loppuun mennessä (ks. kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset"). Jos sinulle tulee infuusioreaktio, **ota välittömästi yhteys lääkäriisi.**
- Jos sinulle tulee allerginen reaktio, lääkäri saattaa hidastaa infuusiota tai keskeyttää sen. Lääkäri voi myös antaa sinulle muita lääkkeitä allergisen reaktion hoitoon.

- Jos sinulla on kuumetta tai hengitysvaikeuksia ennen tämän lääkkeen antamista, keskustele lääkärin kanssa Naglazyme-infuusion siirtämisestä myöhemmäksi.
- Tämän lääkkeen käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuais- tai maksasairaus. Kerro lääkärille, jos sairastat munuaisten tai maksan vajaatoimintaa.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on lihaskipua, käsivarsien tai säärtien puutumista tai suolen tai virtsarakon toimintaan liittyviä ongelmia, sillä nämä saattavat johtua selkäytimen puristuksesta.

Muut lääkevalmisteet ja Naglazyme

Kerro lääkärillesi, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus ja imetys

Naglazymeä ei pitäisi antaa raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. Ei tiedetä, erittyykö galsulfaasi maitoon, joten imetys tulee lopettaa Naglazyme-hoidon ajaksi. Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Tämä lääke sisältää natriumia.

Yksi 5 ml:n injektioipullo sisältää 0,8 mmol (18,4 mg) natriumia. Potilaan on otettava tämä huomioon, jos natriumin määrää hänen ruokavaliossaan on rajoitettu.

3. Miten tätä lääkettä annetaan

Naglazymen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja.

Saamasi annos riippuu painostasi. Suositeltu galsulfaasiannos on 1 mg painokiloa kohti tiputettuna kerran viikossa laskimoon (laskimoinfuusiona). Infuusio kestää kerralla noin neljä tuntia.

Ensimmäisen tunnin aikana infuusionopeus on pieni (noin 2,5 % koko liuosmäärästä), ja loput (noin 97,5 %) annetaan seuraavien kolmen tunnin aikana.

Jos sinulle annetaan enemmän Naglazymeä kuin pitäisi

Naglazyme annetaan sairaanhoitajan tai lääkärin valvonnassa, ja tämä tarkistaa, että olet saanut oikean annoksen, ja ryhtyy tarvittaessa toimenpiteisiin.

Jos unohdat käyttää tätä lääkettä

Jos sinulta jää Naglazyme-infuusio väliin, ota yhteys lääkäriisi. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia on ilmennyt lähinnä lääkkeen annon aikana tai pian sen jälkeen (näitä kutsutaan infuusioreaktioiksi). Vakavimpia haittavaikutuksia ovat olleet kasvojen turvotus ja kuume (hyvin yleinen), tavallista pidemmät hengityskatkot, hengitysvaikeudet, astma ja nokkosihottuma (yleinen), kielen ja kurkun turvotus ja tämän lääkkeen aiheuttama vakava allerginen reaktio (yleisyys tuntematon).

Jos sinulle tulee mikä tahansa tämän kaltainen reaktio, **ilmoita siitä heti lääkärille**. Saatat tarvita muita lääkkeitä allergisen reaktion ehkäisemiseksi (esim. antihistamiineja ja/tai kortikosteroideja) tai kuumeen laskemiseen (kuumelääkkeitä).

Yleisimpiä infuusioreaktion oireita ovat kuume, vilunväreet, ihottuma, nokkosihottuma ja hengästyminen.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (joita voi olla yli 1 ihmisellä 10:stä):

- kurkkukipu
- maha-suolitulehdus
- heikot refleksit
- päänsärky
- silmätulehdus
- näön sameus
- huonokuuloisuus
- korkea verenpaine
- nenän tukkoisuus
- napatyrä
- oksentelu
- pahoinvointi
- kutina
- kipu (korva-, vatsa-, nivel- ja rintakipu)
- huonovointisuus

Yleiset haittavaikutukset (joita voi olla korkeintaan 1 ihmisellä 10:stä):

- vapina
- alhainen verenpaine
- yskä
- hengityksen vinkuminen
- ihon punoitus

Muut haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon:

- šokki
- pistely
- hidastunut sydämen syke
- nopeutunut sydämen syke
- ihon sinerrys
- ihon kalpeus
- veren vähähappisuus
- nopea hengitys

Jos havaitset jotain näistä oireista tai muita oireita, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, kerro niistä heti lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun](#) kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tämän lääkkeen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä ota tätä lääkettä injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot:
Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Laimennetut liuokset:
Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on osoitettu 4 vuorokauteen asti huoneenlämmössä (23 °C - 27 °C).

Mikrobiologisen turvallisuuden kannalta valmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti olla yli 24 tuntia 2 °C - 8 °C lämpötilassa ja sen jälkeen yli 24 tuntia huoneenlämmössä (23 °C - 27 °C) valmisteen annon aikana.

Älä ota Naglazymeä, jos siinä on näkyviä hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Naglazyme sisältää

- Vaikuttava aine on galsulfaasi. Yksi millilitra Naglazymeä sisältää 1 mg galsulfaasia. Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 5 mg galsulfaasia. Galsulfaasi on rekombinantti ihmisen N-asetyyli galaktosamiini 4-sulfataasi, joka on valmistettu geenimuunnetuissa kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).
- Muut aineet ovat natriumkloridi, mononatriumfosfaatti, monohydraatti, dinatriumfosfaatti, heptahydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Naglazyme on saatavana infuusiokonsentraattina liuosta varten. Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankellertävä konsentraatti ei saa sisältää näkyviä hiukkasia. Liuos on laimennettava ennen infuusiota.

Pakkauskoot: 1 ja 6 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Catalent UK Packaging Ltd.
Wingates Industrial Park,
Westhoughton, Bolton,
Lancs, BL5 3XX
Iso-Britannia

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

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi MM/YYYY

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa johtuen sairauden harvinaisuudesta.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää tämän selosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/> ja lisäksi linkit muille harvinaissairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

<----->

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Naglazymeä ei saa sekoittaa samassa infuusiossa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta alla mainittuja lääkevalmisteita.

Kukin Naglazyme-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Infuusiokonsentraatti liuosta varten on laimennettava 9 mg/ml (0,9%) NaCl-infuusionesteellä käyttäen aseptista tekniikkaa. Kun laimennettua Naglazyme-liuosta annetaan potilaille, suositellaan käytettävän infuusiolaitteistoa, jossa on 0,2 µm in-line-suodatin.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Naglazyme-infuusion valmistaminen käyttövalmiiksi (käytä aseptista tekniikkaa)

Laimennettavien injektiopullojen määrä määritetään potilaan painon mukaan, ja vastaava määrä injektiopulloja otetaan jääkaapista huoneenlämpöön noin 20 minuuttia etukäteen, jotta ne ehtivät lämmitä huoneenlämpöiseksi.

Ennen laimentamista kukin injektiopullo tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värivirheiden varalta. Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankellertävä liuos ei saa sisältää näkyviä hiukkasia.

250 ml infuusiopussillisesta 9 mg/ml (0,9%) NaCl-infuusionestettä otetaan lisättävän Naglazyme-kokonaistilavuusmäärän suuruinen tilavuusmäärä liuosta, joka heitetään pois. Potilaille, jotka ovat vaarassa saada liikaa nestettä ja joiden paino on alle 20 kg, tulee harkita 100 ml infuusiopussin käyttöä. Tässä tapauksessa infuusionopeutta (ml/min) tulee hidastaa niin, että kokonaiskesto-aika on edelleen vähintään 4 tuntia. Käytettäessä 100 ml infuusiopusseja Naglazyme-tilavuusmäärä voidaan lisätä suoraan infuusiopussiin.

Naglazyme-tilavuusmäärä lisätään hitaasti 9 mg/ml (0,9%) NaCl-infuusionesteeseen.

Liuos sekoitetaan varovasti infuusiota varten.

Liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen käyttöä. Vain kirkaat ja värittömät liuokset, joissa ei ole näkyviä hiukkasia, voidaan käyttää.