

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 1 mg galsulfazy. Jedna fiolka o objętości 5 ml zawiera 5 mg galsulfazy.

Galsulfaza jest rekombinowaną postacią ludzkiej 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy i jest wytwarzana z wykorzystaniem technologii rekombinowanego DNA z zastosowaniem hodowli komórek ssaka – komórek jajnika chomika chińskiego (CHO).

Substancje pomocnicze

Każda fiolka o objętości 5 ml zawiera 0,8 mmol (18,4 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji.
Przejrzysty lub lekko opalizujący roztwór, bezbarwny do bladożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Naglazyme jest wskazany w długotrwałej substytucji enzymatycznej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem *mukopolisacharydozy* typu VI (MPS VI; niedobór 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy; zespół Maroteaux-Lamy'ego) (patrz punkt 5.1).

Podstawą jest leczenie młodych pacjentów w wieku poniżej 5 lat z ciężką postacią choroby, mimo że pacjenci w wieku poniżej 5 lat nie uczestniczyli w centralnym badaniu trzeciej fazy. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku poniżej 1 roku (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jak w przypadku wszystkich lizosomalnych zaburzeń genetycznych, podstawowe znaczenie – szczególnie w ciężkich przypadkach – ma jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia przed pojawieniem się nieodwracalnych objawów klinicznych choroby.

Leczenie preparatem Naglazyme powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na MPS VI lub inne dziedziczne choroby metaboliczne. Naglazyme należy podawać w odpowiednich warunkach klinicznych, z natychmiastowym dostępem do wyposażenia resuscytacyjnego niezbędnego do leczenia nagłych stanów zagrożenia życia.

Dawkowanie

Zalecana dawka galsulfazy wynosi 1 mg/kg masy ciała podawanej raz w tygodniu w postaci wlewu dożylnego przez 4 godziny.

Specjalne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania preparatu Naglazyme u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i brak jest zaleceń dotyczących alternatywnego schematu dawkowania dla tych pacjentów.

Zaburzenia nerek i wątroby

Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Naglazyme u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby nie były oceniane (patrz punkt 5.2) i brak jest zaleceń dotyczących alternatywnego schematu dawkowania dla tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Brak jest specjalnych zasad, jakie należy mieć na uwadze w przypadku podawania preparatu Naglazyme u dzieci i młodzieży. Obecnie dostępne dane opisane są w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Początkową prędkość wlewu można dostosować tak, aby około 2,5% całkowitego roztworu zostało podane w ciągu pierwszej godziny, a pozostała jego objętość (około 97,5%) przez kolejne 3 godziny infuzji.

U pacjentów podatnych na przeciążenie objętościowe płynami i o masie ciała poniżej 20 kg należy rozważyć użycie woreczków infuzyjnych o objętości 100 ml. W tym przypadku należy zmniejszyć prędkość wlewu (ml/min), aby całkowity czas trwania infuzji nie był krótszy niż 4 godziny.

Informacje o postępowaniu przed podaniem leku – patrz punkt 4.4. Dalsze instrukcje – patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Ostra lub zagrażająca życiu nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, jeśli nie jest możliwe kontrolowanie nadwrażliwości.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Postępowanie w przypadku restrykcyjnej choroby płuc

Podczas postępowania i leczenia pacjentów z restrykcyjną chorobą płuc należy zachować ostrożność lub zapewnić ściśle monitorowanie stosowania leków przeciwhistaminowych i innych produktów leczniczych o działaniu uspokajającym. Należy rozważyć zastosowanie dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych w czasie snu oraz możliwość wykonania tracheostomii w klinicznie uzasadnionych sytuacjach.

Może zaistnieć potrzeba odłożenia infuzji leku Naglazyme na później u pacjentów z ostrą postacią choroby z gorączką lub ze schorzeniami dróg oddechowych.

Postępowanie w przypadku reakcji poinfuzyjnych

U pacjentów leczonych preparatem Naglazyme występowały objawy poinfuzyjne (*IAR – infusion associated reactions*), przez które rozumie się wszelkie reakcje niepożądane następujące podczas infuzji lub przed końcem dnia, w którym przeprowadzono infuzję (patrz punkt 4.8).

Na podstawie danych uzyskanych w trakcie badań klinicznych preparatu Naglazyme, u większości pacjentów można się spodziewać powstania przeciwciał klasy IgG przeciwko galsulfazie w ciągu 4-8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. W badaniach klinicznych preparatu Naglazyme zwykle udawało się opanować objawy IAR przez przerwanie lub zmniejszenie prędkości wlewu oraz przez (wcześniejsze) podanie pacjentowi leków przeciwhistaminowych i(lub) przeciwgorączkowych (paracetamol), w ten sposób umożliwiając pacjentowi kontynuację leczenia.

Z uwagi na ograniczone doświadczenie w zakresie wznawiania leczenia po dłuższej przerwie, należy zachować ostrożność w związku z teoretycznie podwyższonym ryzykiem reakcji z nadwrażliwości.

Podczas podawania leku Naglazyme zaleca się, aby u pacjentów zastosować premedykację (lekami przeciwhistaminowymi w połączeniu z lekami przeciwgorączkowymi lub bez nich) około 30-60 minut przed rozpoczęciem infuzji preparatu Naglazyme w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów IAR.

W przypadku łagodnych lub umiarkowanych objawów IAR należy rozważyć leczenie lekami przeciwhistaminowymi i paracetamolem i/lub zmniejszenie prędkości wlewu do mniejszej o połowę niż prędkość wlewu, przy której wystąpiła reakcja.

W przypadku pojedynczych ciężkich objawów IAR należy przerwać wlew aż do ustąpienia objawów i rozważyć leczenie lekami przeciwhistaminowymi i paracetamolem. Wlew można ponownie rozpocząć z prędkością wynoszącą 50% - 25% prędkości, przy której wystąpiła reakcja.

W przypadku nawracających umiarkowanych objawów IAR albo ponownej próby leczenia po pojedynczych ciężkich objawach IAR należy rozważyć premedykację (lekami przeciwhistaminowymi i paracetamolem i/lub kortykosteroidami) oraz zmniejszenie prędkości wlewu do poziomu 50% - 25% prędkości, przy której wystąpiła poprzednia reakcja.

Jak w przypadku każdego białkowego produktu leczniczego podawanego dożylnie, możliwe są poważne reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. W przypadku wystąpienia tych reakcji zaleca się natychmiastowe przerwanie podawania preparatu Naglazyme i wdrożenie właściwego leczenia. Należy przestrzegać obowiązujących zasad postępowania w przypadkach nagłych. W przypadku pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne podczas infuzji leku Naglazyme, należy szczególnie ostrożnie podejmować kolejną próbę podania leku; podczas podawania leku obecny powinien być specjalnie przeszkolony personel medyczny i dostępny sprzęt do resuscytacji (włącznie z adrenaliną). Ostra lub potencjalnie zagrażająca życiu nadwrażliwość, której nie można kontrolować, stanowi przeciwwskazanie do ponawiania próby podawania leku. Patrz również punkt 4.3.

Produkt leczniczy zawiera 0,8 mmol (18,4 mg) sodu na każdą fiolkę i podawany jest w roztworze chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (patrz punkt 6.6). Należy mieć to na uwadze w przypadku pacjentów będących na diecie z ograniczoną zawartością sodu.

Ucisk rdzenia kręgowego

Ucisk rdzenia kręgowego (ang. spinal/cervical cord compression - SCC), także w odcinku szyjnym, z następczą mielopatią jest znanym i poważnym powikłaniem, które może być spowodowane przez MPS VI. Dostępne są doniesienia postmarketingowe dotyczące pacjentów leczonych produktem Naglazyme, u których doszło do wystąpienia lub pogorszenia SCC wymagającego chirurgicznego zabiegu odbarczającego. U pacjentów należy obserwować, czy nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy ucisku rdzenia kręgowego (ból pleców, porażenie kończyn poniżej poziomu ucisku, nietrzymanie moczu i stolca); w razie potrzeby należy zastosować odpowiednią opiekę.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych klinicznych na temat stosowania leku Naglazyme u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na ciążę lub rozwój zarodka (płodu) - patrz punkt 5.3. Produktu Naglazyme nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy galsulfaza jest wydzielana z mlekiem, dlatego należy zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia preparatem Naglazyme.

Płodność

Badania wpływu na reprodukcję przeprowadzone na szczurach i królikach otrzymujących lek w dawce do 3 mg/kg na dobę nie wykazały zaburzeń płodności ani szkodliwego działania na płód spowodowanych przyjmowaniem leku Naglazyme.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Z uwagi na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, dane dotyczące działań niepożądanych pochodzące ze wszystkich badań dotyczących leku Naglazyme zostały zebrane i poddane łącznemu przeglądowi w jednej analizie bezpieczeństwa badania klinicznego.

Spośród wszystkich pacjentów przyjmujących Naglazyme (59/59) każdy zgłosił przynajmniej jedno działanie niepożądane. Większość pacjentów (42/59; 71%) doświadczyła przynajmniej jednej reakcji niepożądanej na lek. Do najczęstszych reakcji niepożądanych należały: gorączka, wysypka, świąd, pokrzywka, dreszcze, nudności, ból głowy, ból brzucha, wymioty i duszność. Poważne reakcje niepożądane obejmowały: obrzęk krtani, bezdech, gorączkę, pokrzywkę, niewydolność oddechową, obrzęk naczynioruchowy, astmę i reakcję anafilaktyczną.

Reakcje poinfuzyjne, określane jako powiązane reakcje niepożądane występujące w trakcie infuzji leku Naglazyme lub do zakończenia dnia, w którym podano infuzję, zaobserwowano u 33 (56%) spośród 59 pacjentów leczonych preparatem Naglazyme w pięciu badaniach klinicznych. Reakcje poinfuzyjne pojawiały się już w 1. tygodniu, jak również dopiero w 146. tygodniu leczenia preparatem Naglazyme i występowały w trakcie wielu infuzji, chociaż nie zawsze w kolejno następujących po sobie tygodniach. Bardzo częste objawy tych reakcji poinfuzyjnych obejmowały gorączkę, dreszcze, wysypkę, pokrzywkę i duszność. Do częstych objawów reakcji poinfuzyjnych należały świąd, wymioty, ból brzucha, nudności, nadciśnienie, ból głowy, ból w klatce piersiowej, rumień, kaszel, hipotensja, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa, konwulsje, zapalenie spojówek, złe samopoczucie, skurcze oskrzeli i bóle stawów.

Reakcje niepożądane wymienione są w Tabeli 1 z podziałem na układy narządowe.

Reakcje niepożądane są przedstawione zgodnie z zalecaną konwencją zgłaszania częstotliwości ich występowania wg MedDRA. Bardzo częste reakcje niepożądane to te występujące z częstotliwością $\geq 1/10$ przypadków. Reakcje częste pojawiają się z częstotliwością $\geq 1/100$ do $< 1/10$. Z uwagi na małą liczbę badanych pacjentów, reakcja niepożądana u jednego pacjenta klasyfikowana jest jako częsta.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcje niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Reakcje niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu podane są w kategorii częstotliwości występowania jako „nieznane”.

W trakcie wszystkich badań klinicznych odnotowano jeden przypadek bezdechu periodycznego we śnie.

Tabela 1: Częstość występowania reakcji niepożądanych u pacjentów przyjmujących Naglazyme

Klasa układu narządowego wg MedDRA	Preferowany termin wg MedDRA	Częstość
Zaburzenia układu odpornościowego	reakcja anafilaktyczna, wstrząs	nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie gardła ¹ , zapalenie żołądka i jelit ¹	bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	arefleksja ¹ , ból głowy	bardzo często
	drgawki	często
	parestezja	nieznana
Zaburzenia oka	zapalenie spojówek ¹ , zmętnienie rogówki ¹	bardzo często
Zaburzenia układu sercowego	bradykardia, tachykardia, sinica	nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	ból ucha ¹ , zaburzenia słuchu ¹	bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze ¹	bardzo często
	hipotensja	często
	bladość	nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność ¹ , zatkanie nosa ¹	bardzo często
	bezdech ¹ , kaszel, niewydolność oddechowa, astma, skurcze oskrzeli	często
	obrzęk krtani, hipoksja, przyspieszony oddech	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha ¹ , przepuklina pępkowa ¹ , wymioty, nudności	bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	obrzęk twarzy ¹ , wysypka ¹ , pokrzywka, świąd	bardzo często
	rumień	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból ¹ , ból w klatce piersiowej ¹ , dreszcze ¹ , złe samopoczucie ¹ , gorączka	bardzo często
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	bóle stawów	bardzo często

¹Reakcje te odnotowywano częściej w aktywnym ramieniu badania z grupą kontrolną placebo niż w grupie placebo; częstość występowania określono na podstawie objawów u 39 pacjentów w badaniu fazy trzeciej ze ślełą próbą.

Inne reakcje o znanej częstości odnotowano u 59 pacjentów leczonych produktem Naglazyme we wszystkich pięciu badaniach klinicznych.

Reakcje o nieznannej częstości odnotowano u pacjentów przyjmujących lek po wprowadzeniu do obrotu.

U czterech pacjentów w wieku poniżej 1 roku różnica w ogólnym profilu bezpieczeństwa wyższej dawki (2 mg/kg/tydzień) nie była znacząca klinicznie w porównaniu do zalecanej dawki 1 mg/kg/tydzień i odpowiadała profilowi bezpieczeństwa stosowania preparatu Naglazyme u starszych dzieci.

Immunogenność

Spośród 59 pacjentów leczonych preparatem Naglazyme w badaniach klinicznych u 54 przeprowadzono badanie na obecność przeciwciał IgG. U 53 z 54 pacjentów (98%) uzyskano dodatni wynik na obecność przeciwciał IgG przeciw galsulfazie.

Przeprowadzono kompleksową analizę przeciwciał z udziałem 48 pacjentów w oparciu o dane z trzech badań klinicznych.

Chociaż u większego odsetka pacjentów z wysokim całkowitym mianem przeciwciał występowały nawracające reakcje poinfuzyjne, częstość występowania ani nasilenie reakcji nie mogły być przewidziane na podstawie wysokości miana przeciwciał przeciw galsulfazie. Rozwój przeciwciał nie wskazuje również na obniżoną skuteczność, niemniej jednak pacjenci z ograniczoną odpowiedzią ocenianą na podstawie parametrów wytrzymałościowych lub stężenia glikozaminoglikanów w moczu z reguły odznaczali się wyższym szczytowym mianem przeciwciał przeciw galsulfazie niż pacjenci z dobrą odpowiedzią.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Kilku pacjentów otrzymało całkowitą dawkę leku Naglazyme stanowiącą w przybliżeniu dwukrotność zalecanej prędkości wlewu bez wystąpienia widocznych zdarzeń niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty wpływające na przewód pokarmowy i produkty metabolizmu – enzymy, Kod ATC: A16AB08.

Zaburzenia spichrzania mukopolisacharydów są spowodowane niedoborem specyficznych enzymów lizosomalnych niezbędnych do katabolizmu glikozoaminoglikanów (GAG). MPS VI jest heterogennym i wieloukładowym schorzeniem charakteryzującym się niedoborem 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy, hydrolazy lizosomalnej katalizującej hydrolizę końcowych reszt siarczanowych glikozoaminoglikanu – siarczanu dermatanu. Zmniejszona aktywność 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy lub jej brak prowadzi do akumulacji siarczanu dermatanu w wielu rodzajach komórek i tkanek.

Uzasadnieniem dla terapii polegającej na substytucji enzymatycznej jest odtworzenie aktywności enzymatycznej wystarczającej do hydrolizy nagromadzonego substratu i zapobieżenia dalszej jego akumulacji.

Oczyszczona galsulfaza, będąca rekombinowaną postacią 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy, jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej około 56 kD. Galsulfaza zawiera 495 aminokwasów po odcięciu N-końca. Cząsteczka zawiera 6 miejsc zmodyfikowanych przez przyłączenie oligosacharydów do łańcucha polipeptydowego poprzez atomy azotu (N). Po dożylniej infuzji galsulfaza jest szybko usuwana z obiegu i wychwytywana przez komórki do lizosomów, najprawdopodobniej za pośrednictwem receptorów fosforanu mannozy-6.

Trzy badania kliniczne leku Naglazyme skupiały się głównie na ocenie układowych objawów MPS VI, takich jak wytrzymałość, ruchomość stawów, ból stawów i usztywnienie stawów, obturacja górnych dróg oddechowych, sprawność manualna i ostrość widzenia.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania preparatu Naglazyme oceniano w badaniu trzeciej fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 39 pacjentów z MPS VI w wieku od 5 do 29 lat. U większości pacjentów stwierdzano niski wzrost, obniżoną wytrzymałość i objawy mięśniowo-szkieletowe. Pacjenci, którzy byli w stanie przejść ponad 5 metrów (m), ale mniej niż 250 m w ciągu 6 minut podczas testu 12-minutowego marszu lub mniej niż 400 m w ciągu 12 minut podczas wizyty wyjściowej, zostali zakwalifikowani do badania klinicznego.

Pacjenci otrzymywali 1 mg/kg masy ciała galsulfazy lub placebo każdego tygodnia przez ogółem 24 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była odległość w metrach, którą pacjenci byli w stanie przejść w ciągu 12 minut w 24. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały liczbę schodów pokonywaną w ciągu trzech minut i wydzielanie glikozoaminoglikanu w moczu leczonych pacjentów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w 24. tygodniu. Następnie 38 pacjentów włączono do otwartego badania kontynuacyjnego, w którym otrzymywali galsulfazę w dawce 1 mg/kg masy ciała co tydzień.

Po 24 tygodniach terapii u pacjentów leczonych preparatem Naglazyme stwierdzono poprawę o 92 ± 40 m w zakresie odległości pokonywanej w ciągu 12 minut w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo ($p = 0,025$). U leczonych pacjentów nastąpiła poprawa o 5,7 stopnia na minutę w 3-minutowym teście wchodzenia po schodach w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. U leczonych pacjentów wykazano również średnie obniżenie wydzielania glikozoaminoglikanu w moczu wynoszące $238 \pm 17,8$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatyniny (\pm błąd standardowy [SE]) po 24 tygodniach leczenia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Wyniki GAG były zbliżone do prawidłowego zakresu dla wieku w grupie leczonej preparatem Naglazyme.

W dodatkowym badaniu czwartej fazy z randomizacją oceniającym dwie dawki leku, czterech pacjentów z MPS VI w wieku poniżej 1 roku otrzymywało lek w dawce 1 mg/kg/tydzień lub 2 mg/kg/tydzień przez okres od 53 do 153 tygodni.

Pomimo ograniczenia bardzo małą liczbą pacjentów zakwalifikowanych do badania wnioski są następujące:

Leczenie preparatem Naglazyme wykazało poprawę lub brak pogorszenia dysmorfii twarzy. Nie zapobiegło jednak postępującej dysplazji szkieletowej, powstawaniu przepuklin ani postępującemu zmętnieniu rogówki. Tempo wzrostu pozostało prawidłowe w ograniczonym okresie obserwacji. Odnotowano poprawę zdolności słuchowych w przynajmniej jednym uchu u wszystkich czterech pacjentów. Wartości GAG w moczu spadły o ponad 70%, co odpowiada wynikom u starszych pacjentów.

Niniejszy produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli to będzie konieczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne galsulfazy oceniono u 13 pacjentów z MPS VI, którzy otrzymali 1 mg/kg masy ciała galsulfazy w 4-godzinnej infuzji. Po 24 tygodniach leczenia średnie (\pm odchylenie

standardowe [SD]) maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wyniosło 2357 (\pm 1560) ng/ml, a średni (\pm SD) obszar pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu (AUC_{0-t}) wynosił 5860 (\pm 4184) h \times ng/ml. Średnia (\pm SD) objętość dystrybucji (V_z) wyniosła 316 (\pm 752) ml/kg, a średni (\pm SD) klirens z osocza (CL) osiągnął 7,9 (\pm 14,7) ml/min/kg. Średni (\pm SD) okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 22,8 (\pm 10,7) minut w 24. tygodniu.

Parametry farmakokinetyczne u pacjentów fazy 1 pozostawały stabilne przez długi czas (przez co najmniej 194 tygodnie).

Galsulfaza jest białkiem i spodziewanym sposobem degradacji metabolicznej jest hydroliza peptydów. W związku z powyższym nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby wpływały na farmakokinetykę galsulfazy w sposób istotny klinicznie. Uważa się, że wydalanie galsulfazy przez nerki ma niewielki udział w eliminacji leku z organizmu (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, toksycznego wpływu na ogólną reprodukcję lub rozwój zarodka/płodu u szczurów lub królików, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie zbadano toksyczności w okresie około- i przedurodzeniowym. Genotoksyczność i potencjalne działanie rakotwórcze nie są spodziewane.

Przyczyna znaczenia klinicznego toksyczności wątrobowej (rozrost dróg żółciowych/zapalenie okołowrotne) obserwowanej przy klinicznie istotnych dawkach w badaniu toksyczności po wielokrotnym podaniu dawki małym nie jest znana.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan, jednowodny
Disodu fosforan, siedmiowodny
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres trwałości

Nieotwarte fiolki: 3 lata.

Rozpuszczone roztwory: Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przez okres do 4 dni w temperaturze pokojowej (23 °C - 27 °C).

Z punktu widzenia bezpieczeństwa mikrobiologicznego Naglazyme należy zużyć natychmiast. Jeśli lek nie zostanie zużyty natychmiast, za czas użycia i warunki przechowywania odpowiada użytkownik i nie powinny one zwykle przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 °C - 8 °C, a następnie maksymalnie 24 godzin w temperaturze pokojowej (23 °C - 27 °C) w trakcie podania.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka (szkło typu I) z korkiem (silikonowany kauczuk chlorobutyłowy) i kapslem (aluminium) ze zrywaniem wieczkiem (polipropylen).

Wielkości opakowań: 1 i 6 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiolka preparatu Naglazyme jest przeznaczona tylko do jednorazowego użytku. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%) z zachowaniem zasad aseptyki. Zaleca się, aby rozcieńczony roztwór preparatu Naglazyme podawać pacjentom z zastosowaniem zestawu do infuzji wyposażonego w filtr 0,2 µm.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi wymaganiami.

Przygotowanie infuzji preparatu Naglazyme (należy przestrzegać zasad aseptyki)

Ustalić liczbę fiolek wymaganych do rozcieńczenia na podstawie masy ciała pacjenta. Wyjąć potrzebne fiolki z lodówki około 20 minut wcześniej, aby mogły osiągnąć temperaturę pokojową.

Przed rozcieńczeniem każdą fiolkę należy obejrzeć i sprawdzić, czy roztwór nie zawiera cząstek stałych lub nie zmienił barwy. W przejrzystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do białozółtego roztworze nie mogą znajdować się nierozpuszczalne zanieczyszczenia.

Pobrać z woreczka infuzyjnego o objętości 250 ml i wylać objętość roztworu chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%) równą całkowitej objętości dodawanego preparatu Naglazyme. U pacjentów podatnych na przeciążenie objętościowe płynami i o masie ciała poniżej 20 kg należy rozważyć użycie woreczków infuzyjnych o objętości 100 ml. W tym przypadku należy zmniejszyć prędkość wlewu (ml/min), aby całkowity czas trwania infuzji nie był krótszy niż 4 godziny. W razie stosowania woreczków 100 ml objętość leku Naglazyme można dodać bezpośrednio do woreczka infuzyjnego.

Powoli dodać objętość preparatu Naglazyme do roztworu chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%).

Delikatnie wymieszać roztwór przed infuzją.

Przed użyciem należy obejrzeć, czy roztwór nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń. Należy stosować wyłącznie przejrzysty i bezbarwny roztwór bez nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/324/001

EU/1/05/324/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 stycznia 2006 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 26 stycznia 2011 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MM/YYYY

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**
- C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ
PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

BioMarin Pharmaceutical Inc.
46 Galli Drive, Novato, CA 94949
Stany Zjednoczone Ameryki

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Catalent UK Packaging Ltd.
Wingates Industrial Park,
Westhoughton, Bolton,
Lancs, BL5 3XX
Wielka Brytania

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa.

Uaktualniony Plan zarządzania Ryzykiem należy przedstawić zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 002 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Jeśli CHMP nie określi inaczej, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu będzie nadal składać raporty PSUR.

C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przeprowadzić następujący program badań w wyznaczonym czasie; wyniki badań są podstawą rocznego oszacowania profilu korzyść/ryzyko.

Szczególne obowiązki:

Opis:	Data dostarczenia wyników
<p><i>Moduł 5 - Ocena pod względem klinicznym</i></p> <p><u>SO2 001.3</u></p> <p>W celu dokonania oceny długoterminowych danych bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku Naglazyme będzie prowadzony Program Obserwacji Klinicznej (ang. <i>Clinical Surveillance Program, CSP</i>).</p> <p>W ramach CSP będą prowadzone badania cząstkowe, które:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ocenia wpływ leku Naglazyme na ciążę i karmienie piersią. 2. Ocenia bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku Naglazyme u 10 dzieci poniżej 5 lat leczonych dawką 1 mg/kg mc. przez co najmniej rok. <p>Zbierane będą również informacje o stanie klinicznym, działaniach niepożądanych, ocenach immunogenności i potencjalnym wpływie na tworzenie się przeciwciał.</p> <p>Dane CSP będą co roku analizowane, a wyniki przedstawiane w rocznych raportach.</p> <p>Na początku badania i corocznie przez co najmniej 15 lat będą zbierane szczegółowe informacje o stanie klinicznym. Inne wskaźniki (GAG w moczu, przeciwciała) będą oceniane częściej.</p> <p>Ciężkie i poważne działania toksyczne na wątrobę będą oceniane poprzez PSUR, ale również poprzez analizę tych zdarzeń w bazie danych programu CSP.</p> <p>U uczestników badania włączonych do programu będą oznaczane stężenia</p>	<p>Okresowe wyniki zostaną dostarczone w raportach rocznych.</p> <p>Krótkie uaktualnienie zostanie przedłożone w ramach corocznych ocen.</p>

glikozaminoglikanów w moczu i rutynowo pobierane próbki do badań całkowitego poziomu przeciwciał zgodnie z Harmonogramem czynności. Wyższe poziomy przeciwciał (>65610 DF [dilution fraction]) będą porównane z wartościami glikozaminoglikanów (GAG) w moczu uczestnika badania w celu oceny potencjalnego wpływu na skuteczność. W przypadku próbek pochodzących od tych uczestników badania, u których utrzymuje się stały wzrost wartości GAG w moczu wraz z wysokimi poziomami przeciwciał, próbki przeciwciał tych uczestników zostaną ocenione w kierunku występowania aktywności neutralizującej.

Próbki do badań całkowitego poziomu przeciwciał będą pobierane w określonych odstępach czasu. W przypadku podejrzenia przez lekarza reakcji, w których pośredniczy IgE, lekarz został powiadomiony w protokole o konieczności zlecenia przeprowadzenia badania obecności IgE przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Ten protokół został zainicjowany w Stanach Zjednoczonych i zostanie przedłożony do Komisji Etycznych w kilku krajach Unii Europejskiej (Wielka Brytania, Niemcy, Francja, Portugalia, Włochy) z pacjentami ze stwierdzoną MPS VI pod koniec września 2005 roku.

Końcowy raport z badania w ramach programu CSP zostanie przedłożony do dnia 31 lipca 2020 roku.

<p>SOB 002</p> <p>W celu dokonania oceny długoterminowych danych bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku Naglazyme będzie prowadzony Program Obserwacji Klinicznej (CSP).</p> <p>W ramach CSP będą prowadzone badania cząstkowe, które:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ocenia wpływ leku Naglazyme na ciążę i karmienie piersią. 2. Ocenia bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku Naglazyme u 10 dzieci poniżej 5 lat leczonych dawką 1 mg/kg mc. przez co najmniej rok. <p>Zbierane będą również informacje o stanie klinicznym, działaniach niepożądanych, ocenach immunogenności i potencjalnym wpływie na tworzenie się przeciwciał.</p> <p>Dane CSP będą co roku analizowane, a wyniki przedstawiane w rocznych raportach.</p> <p>Na początku badania i corocznie przez co najmniej 15 lat będą zbierane szczegółowe informacje o stanie klinicznym. Inne wskaźniki (GAG w moczu, przeciwciała) będą oceniane częściej.</p> <p>Ciężkie i poważne działania toksyczne na wątrobę będą oceniane poprzez PSUR, ale również poprzez analizę tych zdarzeń w bazie danych programu CSP.</p> <p>U uczestników badania włączonych do programu będą oznaczane stężenia glikozaminoglikanów w moczu i rutynowo pobierane próbki do badań całkowitego poziomu przeciwciał zgodnie z Harmonogramem czynności. Wyższe poziomy przeciwciał (>65610 DF [dilution fraction]) będą porównane z wartościami glikozaminoglikanów (GAG) w moczu uczestnika badania w celu oceny potencjalnego wpływu na skuteczność. W przypadku próbek pochodzących od tych uczestników badania, u których utrzymuje się stały wzrost wartości GAG w moczu wraz z wysokimi poziomami przeciwciał, próbki przeciwciał tych uczestników zostaną ocenione w kierunku występowania aktywności neutralizującej.</p> <p>Próbki do badań całkowitego poziomu przeciwciał będą pobierane w określonych odstępach czasu. W przypadku podejrzenia przez lekarza reakcji, w których pośredniczy IgE, lekarz został powiadomiony w protokole o konieczności zlecenia przeprowadzenia badania obecności IgE przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.</p> <p>Ten protokół został zainicjowany w Stanach Zjednoczonych i zostanie przedłożony do Komisji Etycznych w kilku krajach Unii Europejskiej (Wielka Brytania, Niemcy, Francja, Portugalia, Włochy) z pacjentami ze stwierdzoną MPS VI pod koniec września 2005 roku.</p> <p>Końcowy raport z badania w ramach programu CSP zostanie przedłożony do dnia 31 lipca 2020 roku.</p>	<p>Końcowy raport badania CSP: 31 lipca 2020</p>
<p>SO2 003.2</p> <p>Do oceny dawki leku Naglazyme zostanie zastosowanych kilka pomiarów. Dane zebrane w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu również zostaną uwzględnione w badaniu, w celu określenia, czy można zalecić odpowiednią dawkę podtrzymującą leku Naglazyme w zależności od punktów końcowych skuteczności zastosowanych w badaniach klinicznych.</p>	<p>Okresowe wyniki zostaną dostarczone w raportach rocznych ponownej oceny.</p>

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Naglazyme 1 mg/ml
Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Galsulfaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy ml roztworu zawiera 1 mg galsulfazy. Jedna fiolka o objętości 5 ml zawiera 5 mg galsulfazy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan, jednowodny
Disodu fosforan, siedmiowodny
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Więcej informacji znajduje się w ulotce

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka zawierająca koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
6 fiolek zawierających koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
5 mg/5 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Tylko do jednorazowego użytku.
Nieużyty roztwór należy wyrzucić

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/324/001 1 fiołka
EU/1/05/324/002 6 fiołek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Przezroczysta fiołka typu 1, 5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Galsulfaza
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności MM/RRRR

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 mg/5 ml

6. INNE

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Galsulfaza

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Naglazyme i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Naglazyme
3. Jak stosować lek Naglazyme
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Naglazyme
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Naglazyme i w jakim celu się go stosuje

Preparat Naglazyme stosowany jest w leczeniu pacjentów z MPS VI (mukopolisacharydoza VI).

U osób z MPS VI występuje brak lub mniejsza niż prawidłowa aktywność enzymu 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy, która rozkłada specyficzne substancje (glikozaminoglikany) w organizmie. W wyniku tego, że substancje te nie ulegają rozkładowi i dalszym procesom we właściwy sposób, dochodzi do ich akumulacji w wielu tkankach organizmu, co powoduje objawy MPS VI.

Jak działa ten lek

Lek ten zawiera rekombinowany enzym nazywany galsulfazą zastępujący naturalny enzym, którego brak występuje u pacjentów z chorobą MPS VI. Wykazano, że leczenie tym lekiem poprawia zdolność do chodzenia i wchodzenia po schodach i zmniejsza zawartość glikozaminoglikanów w organizmie. Lek ten może złagodzić objawy MPS VI.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Naglazyme

Kiedy nie stosować leku Naglazyme

- Jeśli u pacjenta występowały ostre lub zagrażające życiu reakcje alergiczne (nadwrażliwość) na galsulfazę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Naglazyme, a ponowne podawanie leku nie było skuteczne.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- U pacjentów leczonych preparatem Naglazyme mogą występować reakcje związane z infuzją, przez które rozumie się wszelkie działania niepożądane występujące podczas infuzji lub przed końcem dnia, w którym przeprowadzono infuzję (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). W przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją **należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.**

- W razie wystąpienia reakcji alergicznych lekarz może zalecić obniżenie tempa przyjmowania infuzji lub jej wstrzymanie. Konieczne może być rozpoczęcie przez lekarza odpowiedniego leczenia w celu opanowania reakcji alergicznej.
- W razie wystąpienia gorączki lub duszności przez zastosowaniem leku, należy porozmawiać z lekarzem na temat opóźnienia infuzji leku Naglazyme.
- Nie zbadano bezpieczeństwa i skuteczności działania tego leku u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. Należy poradzić się lekarza, jeśli pacjent cierpi na schorzenie nerek lub wątroby.
- W razie wystąpienia bólu mięśni, drętwienia rąk lub nóg lub jakichkolwiek zaburzeń czynności jelit lub pęcherza należy zwrócić się do lekarza, ponieważ mogą to być objawy ucisku rdzenia kręgowego.

Inne leki i Naglazyme

Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Naglazyme nie należy stosować w trakcie ciąży, jeśli to nie jest bezwzględnie konieczne. Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Nie wiadomo, czy galsulfaza jest wydzielana w mleku kobiecym, dlatego należy zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia lekiem Naglazyme. Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie badano wpływu leku na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń.

Ten lek zawiera sód

Każda fiolka o objętości 5 ml zawiera 0,8 mmol (18,4 mg) sodu. Należy mieć to na uwadze w przypadku pacjentów będących na diecie o ograniczonej zawartości sodu.

3. Jak stosować lek Naglazyme

Lek Naglazyme podaje pacjentowi lekarz lub pielęgniarka.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji trzeba rozcieńczyć przed podaniem dożylnym we wlewie. Dawka, jaką otrzymuje pacjent zależy od jego masy ciała. Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg masy ciała raz w tygodniu i podawana jest w kroplówce dożylniej (w postaci wlewu dożylnego). Każdy wlew będzie trwał około 4 godzin. W ciągu pierwszej godziny tempo podawania wlewu będzie wolne (około 2,5% całkowitego roztworu), a pozostała jego objętość (około 97,5%) przyjęta zostanie przez kolejne 3 godziny infuzji.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Naglazyme

Preparat Naglazyme przyjmowany jest pod nadzorem lekarza lub pielęgniarki, których zadaniem jest sprawdzenie, czy podana dawka jest odpowiednia i podjęcie właściwych kroków w razie potrzeby.

Pominięcie zastosowania leku Naglazyme

W razie pominięcia infuzji leku Naglazyme należy skontaktować się z lekarzem. W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane obserwowano u pacjentów głównie w trakcie podawania leku lub krótko po jego podaniu (reakcje poinfuzyjne). Do najpoważniejszych działań niepożądanych należały: obrzęk twarzy i gorączka (bardzo często), dłuższe niż normalne przerwy między oddechami, , trudności z

oddychaniem, astma i pokrzywka (często) oraz obrzęk języka i gardła i poważne reakcje alergiczne na ten lek (częstość nieznana).

Jeśli u pacjenta pojawi się którakolwiek z wymienionych reakcji, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza. Może zaistnieć konieczność przyjęcia dodatkowych leków zapobiegających wystąpieniu reakcji alergicznej (np. leki antyhistaminowe i/lub kortykosteroidy) lub obniżających temperaturę (leki przeciwgorączkowe).

Do najczęstszych objawów reakcji poinfuzyjnych należały: gorączka, dreszcze, wysypka, pokrzywka i duszność.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 pacjenta na 10):

- Ból gardła
- Zapalenie żołądka i jelit
- Osłabione odruchy
- Ból głowy
- Zapalenie oka
- Zmętnienie oczu
- Osłabienie słuchu
- Wysokie ciśnienie krwi
- Niedrożność nosa
- Wypukły pępek
- Wymioty
- Nudności (mdłości)
- Swędzenie
- Ból (w tym ból ucha, brzucha, stawów i ból w klatce piersiowej)
- Złe samopoczucie

Częste działania niepożądane (mogą występować u 1 pacjenta na 10):

- Drżenie mięśni
- Niskie ciśnienie krwi
- Kaszel
- Świszczący oddech
- Zaczerwienienie skóry

Inne działanie niepożądane o nieznanej częstości:

- Wstrząs
- Uczucie mrowienia
- Zmniejszone tętno
- Zwiększone tętno
- Sina skóra
- Bładość
- Mały poziom tlenu we krwi
- Szybki oddech

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do natychmiast do lekarza. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Naglazyme

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nieotwarte fiolki:

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Rozcieńczone roztwory:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przez okres do 4 dni w temperaturze pokojowej (23 °C - 27 °C).

Z punktu widzenia bezpieczeństwa mikrobiologicznego produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli lek nie zostanie zużyty natychmiast, za czas użycia i warunki przechowywania odpowiada użytkownik i nie powinny one zwykle przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 °C - 8 °C, a następnie maksymalnie 24 godzin w temperaturze pokojowej (23 °C - 27 °C) w trakcie podania.

Nie stosować leku Naglazyme, jeśli widoczne są cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Naglazyme

- Substancją czynną leku jest galsulfaza. Jeden ml leku Naglazyme zawiera 1 mg galsulfazy. Jedna fiolka o objętości 5 ml zawiera 5 mg galsulfazy. Galsulfaza jest rekombinowaną ludzką 4-sulfatazą N-acetylogalaktozaminy wytwarzaną metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO).
- Inne składniki leku to: Sodu chlorek, Sodu diwodorofosforan jednowodny, Disodu fosforan siedmiowodny, Polisorbit 80, Woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Naglazyme i co zawiera opakowanie

Lek Naglazyme jest dostarczany jako koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Jest to roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego. W koncentracji nie mogą znajdować się żadne widoczne cząstki stałe. Roztwór należy rozcieńczyć zanim można będzie dokonać jego infuzji.

Wielkości opakowań: 1 i 6 fiolek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Catalent UK Packaging Ltd.
Wingates Industrial Park,
Westhoughton, Bolton,
Lancs, BL5 3XX
Wielka Brytania

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki MM/YYYY

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o leku raz do roku i treść tej ulotki zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

<----->

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Leku Naglazyme nie należy mieszać w jednej infuzji z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem tych wymienionych poniżej.

Każda fiolka preparatu Naglazyme jest przeznaczona tylko do jednorazowego użytku. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%) z zachowaniem zasad aseptyki. Zaleca się, aby rozcieńczony roztwór preparatu Naglazyme podawać pacjentom z zastosowaniem zestawu do infuzji wyposażonego w filtr 0,2 µm.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi wymaganiami.

Przygotowanie infuzji leku Naglazyme (należy przestrzegać zasad aseptyki)

Ustalić liczbę fiolek wymaganych do rozcieńczenia na podstawie masy ciała pacjenta. Wyjąć potrzebne fiolki z lodówki około 20 minut wcześniej, aby mogły osiągnąć temperaturę pokojową.

Przed rozcieńczeniem każdą fiolkę należy obejrzeć i sprawdzić, czy roztwór nie zawiera cząstek stałych lub nie zmienił barwy. W przejrzystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do białozółtego roztworze nie mogą znajdować się żadne widoczne cząstki stałe.

Pobrać z woreczka infuzyjnego o objętości 250 ml i wylać objętość roztworu chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%) równą całkowitej objętości dodawanego preparatu Naglazyme. U pacjentów podatnych na przeciążenie objętościowe płynami i o masie ciała poniżej 20 kg należy rozważyć użycie woreczków infuzyjnych o objętości 100 ml. W tym przypadku należy zmniejszyć prędkość wlewu (ml/min), aby całkowity czas trwania infuzji nie był krótszy niż 4 godziny. Przy stosowaniu woreczków 100 ml objętość leku Naglazyme można dodać bezpośrednio do woreczka infuzyjnego.

Powoli dodać objętość preparatu Naglazyme do roztworu chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%).

Delikatnie wymieszać roztwór przed infuzją.

Przed użyciem należy przeprowadzić kontrolę wzrokową pod kątem obecności cząstek stałych. Należy stosować przejrzysty i bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek.