

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Naglazyme, 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1 mg galsulfase. 1 hetteglass på 5 ml inneholder 5 mg galsulfase.

Galsulfase er en rekombinant form for humant N-acetylgalaktosamin-4-sulfatase og produseres ved rekombinant DNA-teknologi ved bruk av mammalske ovariecellerlinjer fra kinesiske hamstre (CHO).

Hjelpestoff:

Hvert 5 ml hetteglass inneholder 0,8 mmol (18,4 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

En klar til lett opaliserende og fargeløs til blekgul oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Naglazyme er indisert for langvarig enzymerstatningsbehandling hos pasienter med en bekreftet diagnose på *Mukopolysakkaridosis VI* (MPS VI; N-acetylgalaktosamin-4-sulfatasemangel, Maroteaux-Lamy-syndrom) (se pkt. 5.1).

Et hovedspørsmål er behandling av barn < 5 år som lider av en alvorlig form av sykdommen, selv om barn < 5 år ikke var inkludert i den pivotale fase 3-studien. Det er begrensede data tilgjengelig fra pasienter < 1 år (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Som for alle lysosomale genetiske lidelser, er det svært viktig, spesielt ved alvorlige former, å igangsette behandlingen så tidlig som mulig, før forekomst av ikke-reversible kliniske manifestasjoner av sykdommen.

Naglazymebehandlingen bør overvåkes av en lege med erfaring fra behandling av pasienter med MPS VI eller annen arvelig stoffskiftesykdom. Administrasjon av Naglazyme bør utføres i en egnet klinisk setting der gjenopplivingsutstyr for håndtering av medisinske nødstilfeller er for hånden.

## Dosering

Anbefalt doseregime for galsulfase er 1 mg/kg kroppsvekt administrert en gang i uken som en intravenøs infusjon over 4 timer.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Sikkerheten og effekten av Naglazyme hos pasienter over 65 år har ikke blitt fastslått og ikke noe alternativt doseregime kan anbefales for disse pasientene.

#### *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Sikkerheten og effekten av Naglazyme hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon er ikke blitt utredet (se pkt. 5.2) og ikke noe alternativt doseregime kan anbefales for disse pasientene.

#### *Pediatrik populasjon*

Det er ingen grunn for spesielle vurderinger når Naglazyme blir administrert til pediatrik populasjon. Gjeldende tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

### Administrasjonsmåte

Den initielle infusjonshastigheten justeres, slik at omtrent 2,5 % av den totale oppløsningen infunderes i løpet av den første timen, med infusjon av gjenværende volum (omtrent 97,5 %) i løpet av de neste 3 timene.

100 ml infusjonsposer bør vurderes for pasienter som er følsomme overfor væskeoverskudd og som veier under 20 kg. I dette tilfelle bør infusjonshastigheten (ml/min) reduseres slik at den totale varighet ikke blir mindre enn 4 timer.

Se pkt. 4.4 for informasjon om forhåndsbehandling og pkt. 6.6 for ytterligere instruksjoner.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Alvorlig eller livstruende overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene, hvis overfølsomheten ikke kan kontrolleres.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Behandling ved svekkede luftveier

En må utvise forsiktighet ved behandling av pasienter med svekkede luftveier ved å begrense eller nøye overvåke bruken av antihistaminer og andre sedative legemidler. Bruk av positivt luftveistrykk under søvn samt potensielt trakeostomi i klinisk egnede situasjoner bør også vurderes.

Pasienter med akutt febril eller respiratorisk sykdom kan ha behov for at infusjon av Naglazyme-forsinkes.

#### Behandling av infusjonsrelaterte reaksjoner

Pasienter behandlet med Naglazyme har utviklet infusjonsrelaterte reaksjoner, definert som alle bivirkninger som oppstår i løpet av infusjonen eller i løpet av infusjonsdagen (se pkt. 4.8).

Basert på data fra kliniske utprøvinger med Naglazyme forventes hoveddelen av pasientene å utvikle IgG-antistoffer mot galsulfase innen 4–8 uker etter behandlingsstart.

Ved kliniske utprøvnings med Naglazyme ble infusjonsrelaterte reaksjoner vanligvis håndtert ved å avbryte infusjonen eller redusere hastigheten og ved å (forhånds-)behandle pasienten med antihistaminer og/eller antipyretika (paracetamol), slik at pasientene ble i stand til å fortsette behandlingen.

Det foreligger lite erfaringer fra gjenopptakelse av behandlingen etter langvarige avbrudd, derfor bør en utvise forsiktighet på grunn av den teoretiske risikoen for overfølsomhetsreaksjoner.

Ved administrasjon av Naglazyme, anbefales det at pasientene gis legemidler for forhåndsbehandling (antihistaminer med eller uten antipyretika) omtrent 30-60 minutter før infusjonsstart for å redusere risikoen for forekomst av infusjonsrelaterte reaksjoner.

Ved milde eller moderate infusjonsrelaterte reaksjoner bør behandling med antihistaminer og paracetamol vurderes og/eller en reduksjon i infusjonshastigheten til halvparten av hastigheten der reaksjonen oppsto.

Ved én enkelt, kraftig infusjonsrelatert reaksjon bør infusjonen stanses til symptomene går over, og behandling med antihistaminer og paracetamol bør vurderes. Infusjonen kan startes på nytt med redusert infusjonshastighet til 50-25 % av hastigheten der reaksjonen oppsto.

Ved tilbakevendende moderate infusjonsrelaterte reaksjoner eller tegn til nytt angrep etter en enkelt, kraftig infusjonsrelatert reaksjon, bør en vurdere forhåndsbehandling (antihistaminer og paracetamol og/eller kortikosteroider) og en reduksjon i infusjonshastigheten til 50-25 % av hastigheten der tidligere reaksjon oppsto.

Som for alle intravenøse legemidler med proteiner er det mulig at det vil oppstå kraftige overfølsomhetsreaksjoner (allergi). Hvis disse reaksjonene oppstår, anbefales umiddelbar seponering av Naglazyme og igangsetting av egnet medisinsk behandling. En må ta hensyn til gjeldende medisinske standarder for nødsbehandling. Hos pasienter som har opplevd allergiske reaksjoner under infusjon med Naglazyme, må det utvises forsiktighet ved ny behandling. Personell med egnet opplæring og gjenopplivingsutstyr (inkludert epinefrin) må være tilgjengelig under infusjoner. Alvorlig eller livstruende overfølsomhet er en kontraindikasjon til ny behandling, hvis overfølsomheten ikke kan kontrolleres. Se også pkt 4.3.

### Spinal eller cervikal medullakompresjon

Spinal/cervikal medullakompresjon (SCC) med resulterende myelopati er en kjent og alvorlig komplikasjon som kan skyldes MPS VI. Det har vært rapportert etter markedsføring at hos pasienter som ble behandlet med Naglazyme opplevde noen begynnende eller forverret SCC som krevde dekompresjonskirurgi. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på spinal/cervikal medullakompresjon (inklusive ryggmerter, lammelse av lemmer under nivået for komprimering, urin- og fekal inkontinens) og gis passende klinisk behandling.

### Risiko for akutt hjerte- og åndedrettssvikt

Det bør utvises forsiktighet ved administrering av Naglazyme til pasienter som er følsomme overfor væskeoverskudd, slik som hos pasienter som veier under 20 kg, pasienter med akutt underliggende åndedrettssykdom eller pasienter med nedsatt hjerte- og/eller åndedrettsfunksjon, da kongestiv hjertesvikt kan oppstå. Egnede medisinske støtte- og overvåkingstiltak bør være raskt tilgjengelige ved infusjon av Naglazyme, og enkelte pasienter kan trenge forlenget observasjonstid basert på pasientens individuelle behov (se pkt. 4.2).

### Immunmedierte reaksjoner

Type III immunkompleksmedierte reaksjoner, inkludert membranøs glomerulonefritt, er observert med Naglazyme. Hvis immunmedierte reaksjoner oppstår, bør en vurdere seponering av Naglazyme

og igangsetting av egnet medisinsk behandling. Risikoen og nytten ved ny administrering av Naglazyme etter en immunmediert reaksjon bør vurderes (se pkt. 4.2).

#### Natrium begrenset kosthold

Dette legemidlet inneholder 0,8 mmol (18,4 mg) natrium per hetteglass og blir administrert i natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning (se pkt.6.6). Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

For Naglazyme finnes ingen kliniske data fra bruk under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet eller fosterutvikling (se pkt 5.3). Naglazyme skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

##### Amming

Det er ikke kjent om galsulfase utskilles i morsmelk hos mennesker. Amming bør opphøre ved behandling med Naglazyme.

##### Fertilitet

Reproduksjonsstudier er blitt utført på rotter og kaniner med doser opp til 3 mg/kg/dag og har ikke vist noen tegn på nedsatt fertilitet, eller skade på embryo eller foster forårsaket av Naglazyme.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

På grunn av det lave antallet pasienter i kliniske forsøk har bivirkningsdata fra alle studier med Naglazyme blitt samlet og vurdert i én enkelt sikkerhetsanalyse for kliniske studier.

Alle pasienter som ble behandlet med Naglazyme (59/59) rapporterte om minst én bivirkning. Hoveddelen (42/59, 71 %) av pasientene opplevde minst én legemiddelbivirkning. De vanligste bivirkningene var pyreksi, utslett, pruritus, urtikaria, frysninger/rigor, kvalme, hodepine, abdominalsmerter, oppkast og dyspné. Alvorlige bivirkninger omfattet laryngealt ødem, apné, pyreksi, urtikaria, respirasjonsbesvær, angioødem, astma og anafylaktoide reaksjoner.

Infusjonsreaksjoner, definert som bivirkninger som oppsto under Naglazymeinfusjoner eller frem til slutten av infusjonsdagen, ble observert hos 33 (56 %) av de 59 pasientene som ble behandlet med Naglazyme i fem kliniske studier. Infusjonsreaksjonene startet så tidlig som uke 1 og så sent som i uke 146 av Naglazymebehandlingen og oppsto under multiple infusjoner, men ikke alltid i påfølgende uker. Svært vanlige symptomer av disse infusjonsreaksjonene var pyreksi, frysninger/rigor, utslett, urtikaria og dyspné. Vanlige symptomer på infusjonsreaksjoner var pruritus, oppkast, abdominalsmerter, kvalme, hypertensjon, hodepine, brystsmertor, erytem, hoste, hypotensjon, angioødem, respirasjonsbesvær, tremor, konjunktivitt, malaise, bronkospasme og artralgi.

Bivirkningene er oppført i tabell 1 nedenfor under organklasser.

Bivirkningene er oppført i henhold til anbefalt MedDRA frekvenskonvensjon. Svært vanlige bivirkninger har en frekvens på  $\geq 1/10$ . Vanlige bivirkninger har en frekvens på  $\geq 1/100$  til  $<1/10$ . På grunn av den lille pasientpopulasjonen er en bivirkning hos én enkelt pasient klassifisert som vanlig.

Bivirkningene oppgis for hver frekvensgruppe ordnet i synkende rekkefølge etter alvorlighetsgrad.

Bivirkninger som ble rapportert i perioden etter markedsføring, er tatt med i frekvenskategorien "Ikke kjent".

Ett tilfelle av søvnapné oppsto i alle de kliniske studiene totalt.

**Tabell 1: Frekvens av bivirkninger av Naglazyme**

MedDRAs organklassesystem	MedDRAs foretrukne term	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi, sjokk	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Faryngitt <sup>1</sup> , gastroenteritt <sup>1</sup>	Svært vanlig
Nevrologiske sykdommer	Arefleksi <sup>1</sup> , hodepine	Svært vanlig
	Tremor	Vanlig
	Parestesi	Ikke kjent
Øyesykdommer	Konjunktivitt <sup>1</sup> , korneal opasitet <sup>1</sup>	Svært vanlig
Hjertesykdommer	Bradykardi, takykardi, cyanose	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Øresmerter <sup>1</sup> , nedsatt hørsel <sup>1</sup>	Svært vanlig
Karsykdommer	Hypertensjon <sup>1</sup>	Svært vanlig
	Hypotensjon	Vanlig
	Pallor	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné <sup>1</sup> , tett nese <sup>1</sup>	Svært vanlig
	Apné <sup>1</sup> , hoste, respirasjonsbesvær, astma, bronkospasme	Vanlig
	Laryngealt ødem, hypoksi, takypné	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerter <sup>1</sup> , navlebrokk <sup>1</sup> , oppkast, kvalme	Svært vanlig
Hud- og underhudssykdommer	Angioødem <sup>1</sup> , utslett <sup>1</sup> , urtikaria, pruritus	Svært vanlig
	Erytem	Vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter <sup>1</sup> , brystsmerter <sup>1</sup> , rigor <sup>1</sup> , malaise <sup>1</sup> , pyreksi	Svært vanlig
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Svært vanlig

<sup>1</sup>Reaksjoner som ble rapportert hyppigere i den aktive armen av den placebokontrollerte studien enn i placeboarmen. Frekvensen er bestemt ut fra 39 pasienter i den blindede fase 3-studien.

Andre reaksjoner med kjent frekvens ble rapportert fra 59 pasienter som ble behandlet med Naglazyme fra alle fem kliniske studier.

Reaksjoner med ukjent frekvens ble rapportert etter markedsføring

Hos fire pasienter < 1 år var den totale sikkerhetsprofilen ved en høyere dose (2 mg/kg/uke) ikke forskjellig på en klinisk meningsfull måte fra den ved anbefalt dose på 1 mg/kg/uke, og var i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen av Naglazyme hos eldre barn.

## ***Immunogenitet***

Av de 59 pasientene som ble behandlet med Naglazyme i kliniske studier ble 54 testet for IgG-antistoffer, 53/54 pasienter (98 %) testet positive for IgG antistoffer mot galsulfase.

En omfattende analyse av antistoffer basert på data fra tre kliniske studier er utført med 48 pasienter. Selv om en større del av personene med høyt total antistofftiter erfarte tilbakevendende infusjonsrelaterte reaksjoner, så kunne verken frekvens eller alvorlighetsgrad forutsies utfra anti-galsulfase antistofftiter. På samme måte er utvikling av antistoff ikke prediktiv for nedsatt effekt selv om personene med begrenset respons på utholdenhetsparametere eller glykosaminglykaner (GAG) hadde en tilbøyelighet til høyere maksimal anti-galsulfasetiter enn de med god respons.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Flere pasienter har fått den totale dosen med Naglazyme ved omtrent to ganger anbefalt infusjonshastighet uten merkbare bivirkninger.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater – enzymer, ATC-kode: A16AB08.

Lidelser relatert til mukopolysakkaridlagring forårsakes av mangel på spesifikke lysosomalenymer som trengs til katabolisme av glykosaminglykaner (GAGer). MPS VI er en heterogen og multisystemisk lidelse karakterisert ved mangel på N-acetylgalaktoasamin-4-sulfatase, en lysosomal hydrolase som katalyserer hydrolysen av sulfatdelen til glykosaminglykan, dermatansulfat. Redusert eller fraværende N-acetylgalaktosamin-4-sulfatase-aktivitet fører til oppsamling av dermatansulfat i mange celletyper og vev.

Bakgrunnen for enzymerstatningsbehandling er å gjenopprette et nivå av enzymatisk aktivitet som er tilstrekkelig til å hydrolysere det akkumulerte substratet og forhindre ytterligere akkumulering.

Renset galsulfase, en rekombinant form for human N-acetylgalaktosamin-4-sulfatase, er et glykoprotein med en molekylvekt på omtrent 56 kD. Galsulfase består av 495 aminosyrer etter spalting av N-terminus. Molekylet inneholder 6 N-lenkede oligosakkaridmodifikasjonssteder. Etter intravenøs infusjon fjernes galsulfase raskt fra sirkulasjonen og tas opp av cellene i lysosomer, mest sannsynlig via mannose-6-fosfatreseptorer.

De tre kliniske studiene som ble utført med Naglazyme, fokuserte på en vurdering av de systemiske manifestasjonene av MPS VI, som utholdenhet, leddmobilitet, leddsmerter og stivhet, obstruksjon i øvre luftveier, bøyelighet i fingre og hender og synsskarphet.

Sikkerhet og effekt av Naglazyme ble vurdert ved en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase 3-studie av 39 MPS VI-pasienter i alder fra 5 til 29 år. Hoveddelen av pasientene var kortvokste, hadde svekket utholdenhet og symptomer i muskler og skjelett. Pasienter som kunne gå over 5 meter (m), men under 250 m på 6 minutter ved en 12-minutters gangetest, eller under 400 m ved 12-minutterspunktet ved baseline, ble registrert i studien.

Pasientene fikk enten 1 mg/kg galsulfase eller placebo hver uke i til sammen 24 uker. Det primære effektendepunktet var antallet meter gått på 12 minutter i uke 24 sammenlignet med antallet meter gått ved baseline. Det sekundære effektendepunktet var antallet trappetrinn gått opp på tre minutter og urinutskilling av glykosaminglykan hos behandlede pasienter sammenlignet med placebo i uke 24. 38 pasienter ble så registrert i en utvidet studie med åpen etikett, der de fikk 1 mg/kg galsulfase hver uke.

Etter 24 ukers behandling opplevde pasientene behandlet med Naglazyme en  $92 \pm 40$  m forbedring i gått avstand på 12 minutter i forhold til de placebobehandlede pasientene ( $p = 0,025$ ). De behandlede pasientene opplevde en forbedring på 5,7 trappetrinn per minutt ved den 3-minutters trappetesten i forhold til de placebobehandlede pasientene. Behandlede pasienter opplevde også en gjennomsnittlig reduksjon i urinutskilling av glykosaminglykan på  $238 \pm 17,8$  mikrog/mg kreatinin ( $\pm$  standardfeil [SE]) etter 24 ukers behandling i forhold til placebobehandlede pasienter. GAG-resultatene var i nærheten av normalområdet for alderen i gruppen behandlet med Naglazyme.

I en ytterligere fase-4, randomisert to-dosenivåstudie ble fire MPS VI pasienter  $< 1$  år behandlet med 1 eller 2 mg/kg/uke i 53 til 153 uker.

Selv om studien var begrenset av et svært lite antall pasienter som deltok, så var konklusjonene en kunne trekke disse:

Behandling med Naglazyme viste en forbedring eller fravær av forverring av facial dysmorfisme. Det hindret ikke progresjon av skjelettdysplasi og utvikling av hernia og hindret ikke progresjon av uklar kornea. Vekstraten blir fortsatt normal over denne begrensede oppfølgingsperioden. Forbedret hørsel ble observert i minst ett øre hos alle forsøkspersonene. Urin GAG-nivåer ble redusert med mer enn 70 % som var i overensstemmelse med resultater hos eldre pasienter.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det på grunn av liten forekomst ikke har vært mulig å få fullstendig informasjon om dette legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere ny informasjon som blir tilgjengelig og denne preparatomtalen vil oppdateres dersom nødvendig.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til galsulfase ble evaluert hos 13 pasienter med MPS VI, som fikk 1 mg/kg galsulfase som en 4-timers infusjon. Etter 24-ukers behandling var gjennomsnittlig ( $\pm$  standardavvik [SD]) maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ )  $2\,357 (\pm 1\,560)$  ng/ml, og gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) areal under plasmakonsentrasjon-tid-kurven ( $AUC_{0-t}$ ) var  $5\,860 (\pm 4\,184)$  t  $\times$  ng/ml. Gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) distribusjonsvolum ( $V_z$ ) var  $316 (\pm 752)$  ml/kg, og gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) plasmaclearance (CL) var  $7,9 (\pm 14,7)$  ml/min/kg. Gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) halveringstid ( $t_{1/2}$ ) var  $22,8 (\pm 10,7)$  minutter ved uke 24.

De farmakokinetiske parameterne hos fase 1-pasientene har holdt seg stabile på lang sikt (gjennom minst 194 uker).

Galsulfase er et protein, og forventes å nedbrytes metabolsk gjennom peptidhydrolyse. Derfor forventes ikke svekket leverfunksjon å påvirke farmakokinetikken til galsulfase på noen klinisk signifikant måte. Utskilling av galsulfase i nyrene anses som en mindre clearancebane (se pkt. 4.2).

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel dosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller generell reproduksjonstest eller embryo/foster-utvikling hos rotter eller kaniner. Peri- og postnatal toksisitet er ikke undersøkt. Gentoksisk og karsinogent potensiale forventes ikke.

Årsaken til klinisk relevans for levertoksitet (hyperplasi i galleveier/periportal inflammasjon) som ble sett ved klinisk relevante doser ved toksisitetsstudier med gjentatt dose hos aper, er ikke kjent.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumklorid  
Natriumfosfat, enbasisk, monohydrat  
Natriumfosfat, tobasisk, heptahydrat  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemiddelet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

Uåpnede hetteglass: 3 år.

Fortynnede oppløsninger: Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i opptil 4 dager ved romtemperatur (23 °C–27 °C).

Av mikrobiologiske hensyn bør Naglazyme brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser brukerens ansvar. Dette bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C etterfulgt av opp til 24 timer ved romtemperatur (23 °C - 27 °C) under administrasjon.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass (glass type I) med propp (silikonisert klorbutylgummi) og forsegling (aluminium) med flipp-kork (polypropylen).

Pakningsstørrelser: 1 og 6 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Hvert hetteglass med Naglazyme er kun beregnet for engangsbruk. Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning ved bruk av aseptisk teknikk. Det anbefales at fortynnet oppløsning av Naglazyme administreres til pasientene ved hjelp av et infusjonssett med 0,2 mikrom in-line filter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### Tilberedning av Naglazyme fortynnet infusjonsvæske, oppløsning (aseptisk teknikk må benyttes)

Antallet hetteglass som skal fortynnes, må bestemmes basert på pasientens vekt. Hetteglassene tas ut av kjøleskapet omtrent 20 minutter før bruk, slik at de kan oppnå romtemperatur.

Før fortynning undersøkes hvert hetteglass for partikkelutfelling og misfarging. Konsentratet skal være klar til lett opaliserende og fargeløse til blekgul samt fri for synlige partikler.

Et volum natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) tilsvarende den totale mengden Naglazyme som skal tilsettes, trekkes opp og kastes fra en 250 ml infusjonspose. 100 ml infusjonsposer skal vurderes for pasienter som kan få overbelastning av væske og veier under 20 kg. I dette tilfellet bør infusjonshastigheten (ml/min) reduseres, slik at den samlede varigheten blir minst 4 timer. Ved bruk av poser på 100 ml, kan volumet av Naglazyme tilsettes direkte i infusjonsposen.

Volumet av Naglazyme skal tilsettes sakte til natriumkloridoppløsningen 9 mg/ml (0,9 %).

Oppløsningen blandes forsiktig før infusjon.

Oppløsningen inspiseres visuelt for partikkelutfelling før bruk. Kun klare og fargeløse oppløsninger uten synlige partikler må brukes.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/05/324/001/NO  
EU/1/05/324/002/NO

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. januar 2006  
Dato for siste fornyelse: 26. januar 2011

## **10. OPPDATERINGSDATO**

MM/YYYY

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- C. SÆRLIGE FORPLIKTELSER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

## **A TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

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

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2.).

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen må utføre studiene og ytterligere aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning slik det er beskrevet i legemiddelovervåkningsplanen.

En oppdatert risikohåndteringsplan bør legges frem, i henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use

### Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at et legemiddelovervåkningssystem, presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

### Risikohåndteringsplan

Innehaver av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å gjennomføre studier og ytterligere aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning slik det er beskrevet i legemiddelovervåkningsplanen, som er en del av den omforente risikohåndteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) versjon 002, presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av CHMP.

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal enhver oppdatert RMP sendes inn på samme tidspunkt som den påfølgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkingsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd
- på forespørsel fra det europeiske legemiddelkontoret

#### Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter ("PSURs")

Innehaver av markedsføringstillatelsen vil fortsette å sende inn årlige PSUR med mindre annet er spesifisert av CHMP

### **C. SÆRLIGE FORPLIKTELSER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende plan for studier innen spesifisert tidsramme. Resultatene av disse studiene skal danne grunnlaget for den årlige revurderingen av nytte/risiko-forholdet.

#### **Særlige Forpliktelser**

<b>Beskrivelse:</b>	<b>Tidsfrist</b>
<b><i>Modul 5 – Klinisk</i></b>	
<p>SO2 001.3 For å evaluere langsiktige sikkerhets- og effektdata fra Naglazyme-behandling, blir det gjennomført et klinisk overvåkingsprogram. Innenfor overvåkingsprogrammet utføres delstudier som:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. skal evaluere effekten av Naglazyme på graviditet og amming</li> <li>2. skal vurdere sikkerheten og effekten av Naglazyme hos 10 barn på under 5 år som behandles med 1 mg/kg i minst ett år</li> </ol> <p>Det blir også samlet inn informasjon om klinisk status, bivirkninger, vurdering av immunogenisitet og potensielle effekter på antistoffdannelse. Dataene fra overvåkingsprogrammet blir analysert årlig, og resultatene blir innsendt som årlige rapporter.</p> <p>Det blir samlet inn detaljert informasjon om klinisk status ved studiestart og årlig i minst 15 år. Andre tiltak (GAG i urin, antistoffer) vurderes oftere.</p> <p>Kraftig og alvorlig levertoksisitet blir vurdert i en periodisk sikkerhetsrapport, men også ved analyse av disse tilfellene i databasen for programmet.</p> <p>Forsøkspersoner som er med i programmet, må ta urinprøve for glykosaminglykan og prøver for totale antistoffer tatt regelmessig som angitt i aktivitetsplanen. Høyere antistoffnivåer (<math>\geq 65610</math> fortynningsfraksjon) sammenlignes med forsøkspersonens urin-GAG-verdier med tanke på å vurdere potensiell innvirkning på effekten. Prøver fra forsøkspersoner som har konsekvent økning i urin-GAG-verdiene samtidig med høyt antistoffnivå får antistoffprøvene sine vurdert for tegn på nøytraliserende aktiviteter.</p> <p>Prøver for totale antistoffer blir tatt med spesifikke mellomrom. Hvis en lege har mistanke om en IgE-mediert reaksjon, angir protokollen at en da skal be om at innehaver av markedsføringstillatelse utfører en antistofftest for IgE.</p> <p>Den endelige studierapporten for dette overvåkingsprogrammet blir innsendt innen 30. desember 2020.</p>	<p>Midlertidige resultater tas med i den årlige rapporten for overvåkingsprogrammet.</p> <p>En kort oppdatering blir innsendt som en del av den årlige revurderingen</p>
<p><b><u>SOB 002</u></b> For å evaluere langsiktige sikkerhets- og effektdata fra Naglazyme-behandling, blir det gjennomført et klinisk overvåkingsprogram. Innenfor overvåkingsprogrammet utføres delstudier som:</p>	<p><b>Endelig studie-rapport for overvåkingsprogrammet:</b> 30. desember 2002</p>

Beskrivelse:	Tidsfrist
<p>1. skal evaluere effekten av Naglazyme på graviditet og amming</p> <p>2. skal vurdere sikkerheten og effekten av Naglazyme hos 10 barn på under 5 år som behandles med 1 mg/kg i minst ett år</p> <p>Det blir også samlet inn informasjon om klinisk status, bivirkninger, vurdering av immunogenisitet og potensielle effekter på antistoffdannelse. Dataene fra overvåkingsprogrammet blir analysert årlig, og resultatene blir innsendt som årlige rapporter.</p> <p>Det blir samlet inn detaljert informasjon om klinisk status ved studiestart og årlig i minst 15 år. Andre tiltak (GAG i urin, antistoffer) vurderes oftere.</p> <p>Kraftig og alvorlig levertoksisitet blir vurdert i en periodisk sikkerhetsrapport, men også ved analyse av disse tilfellene i databasen for programmet.</p> <p>Forsøkspersoner som er med i programmet, må ta urinprøve for glykosaminglykan og prøver for totale antistoffer tatt regelmessig som angitt i aktivitetsplanen. Høyere antistoffnivåer (<math>\geq 65610</math> fortynningsfraksjon) sammenlignes med forsøkspersonens urin-GAG-verdier med tanke på å vurdere potensiell innvirkning på effekten. Prøver fra forsøkspersoner som har konsekvent økning i urin-GAG-verdiene samtidig med høyt antistoffnivå får antistoffprøvene sine vurdert for tegn på nøytraliserende aktiviteter.</p> <p>Prøver for totale antistoffer blir tatt med spesifikke mellomrom. Hvis en lege har mistanke om en IgE-mediert reaksjon, angir protokollen at en da skal be om at innehaver av markedsføringstillatelse utfører en antistofftest for IgE.</p> <p>Den endelige studierapporten for dette overvåkingsprogrammet blir innsendt innen 30. desember 2020.</p>	
<p>SO2 003.2</p> <p>Flere målinger blir utført for å vurdere Naglazymedosen.</p> <p>Data samlet inn etter markedsføring blir også undersøkt for å påvise om det er mulig å anbefale en egnet vedlikeholdsdose med Naglazyme i forhold til effektendepunktene som brukes i de kliniske studiene.</p>	<p>Midlertidige resultater tas med i de årlige re- vurderingsrapportene.</p>

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE (KARTONG)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Naglazyme 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
galsulfase

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1 mg galsulfase. 1 hetteglass på 5 ml inneholder 5 mg galsulfase.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumklorid  
Natriumfosfat, enbasisk monohydrat  
Natriumfosfat, tobasisk heptahydrat  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
6 hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
5 mg/5 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk  
Intravenøs bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap  
Skal ikke fryses

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kun til engangsbruk  
All gjenværende oppløsning må destrueres

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/05/324/001/NO 1 hetteglass  
EU/1/05/324/002/NO 6 hetteglass

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**HETTEGLASS, klar type 1, 5 ml**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Naglazyme 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
galsulfase  
Intravenøs bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 mg/5 ml

**6. ANNET**

Oppbevares i kjøleskap  
Skal ikke fryses

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Naglazyme 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning galsulfase

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt legen din. .-
- Kontakt legen din dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Naglazyme er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Naglazyme
3. Hvordan du bruker Naglazyme
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Naglazyme
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

#### 1. Hva Naglazyme er og hva det brukes mot

Naglazyme brukes til behandling av pasienter med MPS VI sykdom (mukopolysakkaridose VI).

Personer med MPS VI sykdom har enten lavt nivå av eller mangler et enzym som heter N-acetylgalaktoseamin-4-sulfatase som bryter ned spesifikke stoffer (glukosaminoglykaner) i kroppen. Som et resultat blir ikke disse stoffene brutt ned og behandlet i kroppen slik de skal. De hoper seg opp i mange typer vev i kroppen, noe som medfører symptomer på MPS VI.

#### Hvordan Naglazyme virker

Naglazyme inneholder et rekombinant enzym som kalles galsulfase. Dette kan erstatte det naturlige enzymet som mangler hos pasienter med MPS VI. Behandlingen har blitt vist seg å forbedre evnen til å gå og evnen til å gå i trapper, samt å redusere nivåene av glykosaminoglykaner i kroppen. Dette legemidlet kan forbedre symptomene på MPS VI.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Naglazyme

##### Bruk ikke Naglazyme

- Hvis du har opplevd alvorlige eller livstruende allergiske reaksjoner (overfølsomhetsreaksjoner) overfor galsulfase eller et av de andre innholdsstoffene i Naglazyme, og dersom ny administrasjon av legemidlet ikke var vellykket.

##### Advarsler og forsiktighetsregler

- Dersom du blir behandlet med Naglazyme kan du utvikle infusjonsassosierte reaksjoner. En infusjonsassosiert reaksjon er enhver bivirkning som oppstår under infusjonen eller inntil slutten av infusjonsdagen (se pkt. 4 "Mulige bivirkninger"). Når du får en slik reaksjon **bør du kontakte legen din umiddelbart.**
- Hvis du har en allergisk reaksjon kan legen redusere hastigheten eller stoppe infusjonen. Legen kan også gi deg andre legemidler for å behandle eventuelle allergiske reaksjoner.

- Dersom du har feber eller pustebesvær, må du snakke med legen din om å utsette infusjonen av Naglazyme.
- Dersom du har en underliggende hjertelidelse, må du si fra til legen ved behandling med Naglazyme. Legen kan justere infusjonen basert på denne informasjonen.
- Naglazyme er ikke blitt testet på pasienter med nyre- og leverproblemer. Snakk med legen din dersom du har nyre- eller leversvikt.
- Snakk med legen din dersom du opplever muskelsmerter, nummenhet i armer eller ben, eller problemer med magen/tarmene eller urinblæren, da disse kan være forårsaket av press på ryggmargen

### **Andre legemidler og Naglazyme**

Rådfør deg alltid med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

### **Graviditet og amming**

Naglazyme bør ikke tas under graviditet, med mindre det er strengt nødvendig. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel. Det er ikke kjent om galsulfase utskilles i morsmelk hos mennesker, derfor bør en slutte å amme under behandling med Naglazyme. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Naglazyme inneholder natrium**

Hvert 5 ml hetteglass inneholder 0,8 mmol (18,4 mg) natrium og administreres i natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning. Dette må tas i betraktning hos pasienter på en kontrollert natriumdiett.

## **3. Hvordan du bruker Naglazyme**

Legen eller sykepleieren din vil gi deg Naglazyme.

Dosen du får er basert på kroppsvekt. Anbefalt dose er 1 mg/kg kroppsvekt administrert én gang i uken som et drypp i en vene (ved intravenøs infusjon). Hver infusjon vil ta omtrent 4 timer. I den første timen vil infusjonshastigheten være lav (omtrent 2,5 % av den totale løsningen) med gjenværende volum (omtrent 97,5 %) i løpet av de neste 3 timene.

### **Dersom du tar for mye av Naglazyme**

Naglazyme gis under kontroll av sykepleier eller lege. Han eller hun vil kontrollere at du får riktig dose og vil gjøre nødvendige tiltak.

### **Dersom du har glemt å ta Naglazyme**

Kontakt legen din dersom du har glemt en Naglazyme-infusjon. Spør legen din hvis du har noen flere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger ble hovedsakelig sett mens pasientene fikk legemidlet eller kort tid etterpå ("infusjonsrelaterte reaksjoner"). De mest alvorlige bivirkningene var hovenhet i ansiktet, feber (svært vanlig), lengre intervaller enn vanlig mellom åndedrag, pustebesvær, astma og elveblest (vanlig), hevelse i tunge og hals, og alvorlige allergiske reaksjoner på legemidlet (ukjent hyppighet).

Dersom du opplever noen slike bivirkninger, må du **informere legen din umiddelbart**. Det kan være nødvendig at du får ytterligere legemidler for å forhindre en allergisk reaksjon (f.eks. antihistaminer og / eller kortikosteroider) eller for å redusere feber (antipyretika).

De vanligste symptomene på infusjonsrelaterte reaksjoner omfatter feber, frysninger, utslett, elveblest og kortpustethet.

Svært vanlige bivirkninger (disse kan ramme over 1 av 10 personer):

- Sår hals
- Gastroenteritt
- Dårlige reflekser
- Hodepine
- Øyebetennelse
- Slørete øyne
- Dårlig hørsel
- Høyt blodtrykk
- Tett nese
- Bulende navle
- Oppkast
- Kvalme
- Kløe
- Smerter (inkludert smerter i øre, mage, ledd, bryst)
- Utilpasshet

Vanlige bivirkninger (disse kan ramme opp til 1 av 10 personer):

- Tremor
- Lavt blodtrykk
- Hoste
- Tungpustethet
- Rødhet i huden

Andre bivirkninger med ikke kjent frekvens:

- Sjokk
- Prikking
- Redusert hjertefrekvens
- Økt hjertefrekvens
- Blåaktig hud
- Blek hud
- Lavt oksygenivå i blodet
- Raskt åndedrett

Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Naglazyme

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Uåpnede hetteglass:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Fortynnede oppløsninger:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i opptil 4 dager ved romtemperatur (23 °C–27 °C).

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser brukerens ansvar. Dette bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C etterfulgt av opptil 24 timer ved romtemperatur (23 °C – 27 °C) under administrasjon.

Ikke ta Naglazyme hvis du oppdager synlige partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Naglazyme

- Virkestoffet er galsulfase. 1 ml Naglazyme inneholder 1 mg galsulfase. Ett hetteglass på 5 ml inneholder 5 mg galsulfase. Galsulfase er rekombinant humant N-acetylgalaktosamin-4-sulfatase som produseres fra genmanipulerte eggstokkceller fra kinesiske hamstre.
- Andre innholdsstoffer er: natriumklorid, enbasisk natriumfosfat monohydrat, tobasisk natriumfosfat heptahydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Naglazyme ser ut og innholdet i pakningen

Naglazyme leveres som et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Det klare til lett slørede og fargeløse til blekgule konsentratet må være fritt for synlige partikler. Oppløsningen må fortynnes ytterligere før den kan infunderes.

**Pakningsstørrelser:** 1 og 6 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

#### Tilvirker

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

### Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/YYYY

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

<-----

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

*Naglazyme skal ikke blandes med andre legemidler i samme infusjon, andre enn de som er angitt nedenfor.*

Hvert hetteglass med Naglazyme er kun beregnet for engangsbruk. Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning ved bruk av aseptisk teknikk. Det anbefales at fortynnet oppløsning av Naglazyme administreres til pasientene ved hjelp av et infusjonssett med 0,2 mikrom in-line filter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### Tilberedning av Naglazyme fortynnet infusjonsvæske oppløsning (bruk aseptisk teknikk)

Antallet hetteglass som skal fortynnes, må bestemmes basert på pasientens vekt. Hetteglassene tas ut av kjøleskap omtrent 20 minutter før bruk, slik at de kan oppnå romtemperatur.

Før fortynning undersøkes hvert hetteglass for partikkelutfelling og misfarging. Konsentratet skal være klart til lett opaliserende og fargeløse til blekgule samt fri for synlige partikler.

Et volum natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %), tilsvarende den totale mengden Naglazyme som skal tilsettes, trekkes opp og kastes fra en 250 ml infusjonspose. 100 ml infusjonsposer skal vurderes for pasienter som kan få overbelastning av væske og veier under 20 kg. I dette tilfellet bør infusjonshastigheten (ml/min) reduseres, slik at den samlede varigheten blir minst 4 timer. Ved bruk av poser på 100 ml kan volumet av Naglazyme tilsettes direkte i infusjonsposen.

Volumet av Naglazyme skal tilsettes sakte til natriumkloridoppløsningen 9 mg/ml (0,9 %).

Oppløsningen blandes forsiktig før infusjon.

Oppløsningen inspiseres visuelt for partikkelutfelling før bruk. Kun klare og fargeløse oppløsninger uten synlige partikler må brukes.

#### **VEDLEGG IV**

### **VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

## Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for Naglazyme (Galsulfase) har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen  
Gjennomgangen av tilfeller av alvorlige respirasjons- og hjertehendelser med en nær tidsmessig tilknytning til Naglazyme-infusjon tydet ikke på at Naglazyme har direkte hjertetoksisitet. Det er imidlertid noe evidens fra disse tilfellene for at Naglazyme-behandling hos pasienter med preeksisterende kongestiv hjertesvikt eller alvorlig hjerteklaffsykdom kan føre til akutt volumoverbelastning.

Selv om det ikke kan etableres noen definitiv forbindelse mellom denne typen hendelser og Naglazyme basert på de gjeldende tilgjengelige dataene, foreslås det som en forsiktighetsregel å oppdatere preparatomtalen med en advarsel i pkt. 4.4 for å informere om den potensielle risikoen for akutt hjerte- og respirasjonssvikt relatert til væskevolumoverbelastning, gitt de potensielt alvorlige kliniske konsekvensene av slike hendelser.

Gjennomgang av nyrehendelser i forbindelse med bruk av Naglazyme avdekket at de fleste tilfeller var relatert til hypoperfusjonsskade enten på grunn av sepsis eller hjertesvikt. Nedsatt nyrefunksjon kan imidlertid også forekomme gjennom en overfølsomhetsmekanisme av type III, der legemiddel- og antilegemiddelantistoff-komplekser sirkulerer og avsettes i nativt vev.

Potensiell dannelse av slike legemiddel- og antilegemiddelantistoff-komplekser vil sannsynligvis forekomme hos pasienter som blir behandlet med enzymerstatningsterapier, siden disse pasientene er kjent for å utvikle høye legemiddelantistofftitere mens de får en høy antigenbelastning fra ukentlige infusjoner. Avsetting av slike legemiddel- og antilegemiddelantistoff-komplekser induserer en komplementmediert lokal betennelsesrespons, som kan forårsake vevsskader.

Denne patofysiologiske overfølsomhetsmekanismen av type III har blitt bekreftet hos minst to pasienter behandlet med enzymerstatningsterapier, inkludert én pasient behandlet med Naglazyme. Begge pasientene hadde bekreftet diagnose alloimmun membranøs glomerulonefritt.

Basert på tilgjengelig evidens og den sterke biologiske plausibiliteten bør preparatomtalen oppdateres for å inkludere en advarsel om immunmedierte reaksjoner, inkludert membranøs glomerulonefritt, og behovet for å vurdere seponering av NAGLAZYME hos pasienter som opplever slike hendelser.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

## Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for Naglazyme (Galsulfase) mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder Naglazyme (Galsulfase) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).