

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Naglazyme 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 1 mg galsulfaasi. Üks 5 ml viaal sisaldab 5 mg galsulfaasi.

Galsulfaas on inimese N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfataasi rekombinantne vorm, mis on valmistatud hiina hamstri munasarja rakukultuuri DNA rekombinatsioonil.

Abiained

Iga 5 ml viaal sisaldab 0,8 mmol (18,4 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Läbipaistev kuni kergelt opalestseeruv ja värvitu kuni helekollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Naglazyme on näidustatud VI tüüpi mukopolüsahharidoosi kinnitatud diagnoosiga patsientide pikaajaliseks ensüümasendusraviks (MPS VI; N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfataasi puudus; Maroteaux'-Lamy sündroom) (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Nagu kõikide pärilike lüsosomaalsete haiguste puhul, on eelkõige raskete vormide puhul esmatähtis alustada ravi võimalikult vara, enne haiguse pöördumatute kliiniliselt avaldunud nähtude ilmnemist.

Naglazyme'ga ravi peab toimuma MPS VI või teiste pärilike ainevahetushaiguste ravi kogemusega arsti järelevalve all. Naglazyme'i tuleb manustada sobivates kliinilistes tingimustes, kus on olemas elustamisvahendid erakorraliseks juhuks kasutuseks.

Annustamine

Soovitav annusevahemik on 1 mg galsulfaasi kg kehakaalu kohta, mida manustatakse üks kord nädalas intravenoosse neljatunnise infusiooni teel.

Eriühmad

Eakad

Naglazyme ohutus ja efektiivsus patsientidel vanuses üle 65 aasta ei ole kindlaks määratud ning neile patsientidele ei ole võimalik soovitada alternatiivset annustamisskeemi.

Neeru- ja maksafunktsiooni kahjustus

Naglazyme ohutust ja efektiivsust neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole hinnatud (vt lõik 5.2) ning neile patsientidele ei ole võimalik soovitada alternatiivset annustamisskeemi.

Lapsed

Puuduvad tõendid erikaalutluste arvessevõtmiseks Naglazyme manustamisel lastele. Praegu kättesaadavaid andmeid on kirjeldatud lõigus 5.1.

Manustamisviis

Infusiooni algkiirus tuleb sobitada nii, et ligikaudu 2,5% kogu lahusest manustatakse esimese tunni jooksul ning kogu ülejäänud lahus (ligikaudu 97,5%) edasise kolme tunniga.

Patsientide puhul, kes on tundlikud vedelikumahu ülekoormuse suhtes ja on kehakaaluga alla 20 kg, tuleb kaaluda 100 ml infusioonikottide kasutamist; sel juhul tuleb infusiooni aeglustada (ml/min), et üldkestus ei oleks vähem kui 4 tundi.

Premedikatsiooni kohta vt teavet lõigust 4.4 ja lisajuhiseid lõigust 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Raske või eluohtlik ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes, kui ülitundlikkus ravile ei allu.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Hingamisteede kahjustuse ravi

Ettevaatus on vajalik, kui ravitakse hingamisteede kahjustusega patsiente. Neil juhtudel tuleb ravi antihistamiinikumide ja teiste sedatiivsete ravimitega piirata või patsiente hoolikalt jälgida. Kui kliiniline seisund nõuab, tuleks kaaluda positiivse rõhuga mehhaanilise ventilatsiooni rakendamist une ajal ja trahheostoomia rajamist.

Kui patsiendil on äge palavikuga või hingamisteede haigus, võib osutada vajalikuks Naglazyme'i infusioonid edasi lükata.

Infusiooniga seotud reaktsioonide ravi

Naglazyme'iga ravitud patsientidel on tekkinud infusiooniga seotud reaktsioonid, mida defineeritakse infusiooni ajal või samal päeval tekkinud kõrvaltoimena (vt lõik 4.8).

Naglazyme'i kliinilistest uuringutest kogutud andmetele tuginedes peaks enamusel patsientidel tekkima ravi algusest 4...8nädala vältel galsulfaasivastased IgG antikehad. Naglazyme'i kliinilistes uuringutes lahenesid infusiooniga seotud reaktsioonid üldjuhul siis, kui infusioon katkestati või seda aeglustati. Samuti kui patsient sai (eel-) ravi antihistamiinide ja/või palavikuvastaste ravimitega (paratsetamool). Seega oli võimalik ravi jätkata.

Et kogemus ravi taasalustamises pärast pikaajalist pausi on vähene, tuleb olla ettevaatlik, sest teoreetiliselt võib ülitundlikkusreaktsioonide risk olla suurenenud.

Naglazyme'i puhul on soovitatav, et patsient saaks eelravimeid (antihistamiinid koos palavikualandajatega või ilma) ligikaudu 30...60 minutit enne infusiooni algust. See vähendab võimalust infusiooniga seotud reaktsioonide tekkeks.

Kergete kuni keskmise raskusega infusiooniga seotud reaktsioonide korral tuleb kaaluda ravi antihistamiinikumide ja paratsetamooliga ja/või reaktsiooniaegse infusiooni manustamise kiiruse aeglustamist kaks korda.

Ühekordse raske infusiooniga seotud reaktsiooni ilmnemisel tuleb manustamine katkestada kuni sümptomid lahenevad ja kaaluda ravi antihistamiinide ja paratsetamooliga. Infusiooni võib taas alustada, vähendades manustamiskiirust 50% ... 25%-le reaktsiooniaegsest kiirusest.

Kui keskmise raskusega infusiooniga seotud reaktsioonid korduvad või tekivad pärast ühekordset rasket infusiooniga seotud reaktsiooni, tuleb kaaluda premedikatsiooni (antihistamiinikumide ja paratsetamooli ja/või kortikoididega) ning vähendada manustamiskiirust 50% ... 25%-le reaktsiooniaegsest kiirusest.

Sarnaselt teistele intravenoossetele valgulistele ravimpreparaatidele võivad tekkida allergia-tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid. Neil juhtudel tuleb Naglazyme viivitamatult ära jätta ja alustada asjakohast ravi. Järgida kehtivat erakorralise ravi standardit. Patsientide puhul, kellel on tekkinud Naglazyme'i infusiooni ajal allergilisi reaktsioone, peab ravi kordamisel olema ettevaatlik; infusioonide ajal peavad olema kättesaadavad sobiva väljaõppega personal ja vahendid hädaolukorras elustamiseks (sealhulgas epinefriin). Raske või potentsiaalselt eluohtliku ülitundlikkuse teke on ravi kordamise vastunäidustuseks, kui ülitundlikkus ravile ei allu. Vt ka lõik 4.3.

Selja- või peaaju kompressioon

VI tüüpi mukopolüsahharidoosi teadaolev ja tõsine võimalik tüsistus on selja-/peaaju kompressioon koos sellest tuleneva müelopaatiaga. Turuletulekujärgselt on esinenud Naglazymega ravitud patsientidel selja-/peaaju kompressiooni tekkimise või süvenemise juhtumeid, mis vajasis dekompressioonioperatsiooni. Patsiente tuleb jälgida selja-/peaaju kompressiooni nähtude ja sümptomite suhtes (sealhulgas seljavalu, jäsemete halvatus allpool kompressioonitaset, kuse- ja roojapidamatus) ja anda neile sobivat kliinilist ravi.

Ägeda südame-hingamispuudulikkuse risk

Naglazyme'i manustamisel patsientide puhul, kes on tundlikud vedelikumahu ülekoormuse suhtes, peab olema ettevaatlik; näiteks 20 kg või vähem kaaluvatel patsientidel, ägeda kaasuva hingamisteede haigusega patsientidel või nõrgenenud südame- ja/või hingamisfunktsiooniga patsientidel, sest neil võib tekkida kongestiivne südamepuudulikkus. Naglazyme'i infusiooni ajal peavad olema igaks juhuks kasutamiseks olemas meditsiiniline tugi ja jälgimismeetmed, ning mõne patsiendi puhul võib olla vajalik pikem vaatlusaeg, mis peab põhinema patsiendi individuaalsetel vajadustel (vt lõik 4.2).

Immuunvahendatud reaktsioonid

Naglazyme'i kasutamisel on täheldatud III tüüpi immuunkompleksi vahendatud reaktsioone, sealhulgas membranooset glomerulonefriiti. Immuunvahendatud reaktsioonide ilmnemisel tuleks kaaluda Naglazyme'i manustamise ärajätmist ja alustada asjakohast ravi. Pärast immuunvahendatud reaktsiooni tuleb kaaluda Naglazyme'i uuesti manustamise riske ja eeliseid (vt lõik 4.2)

Piiratud naatriumisaldusega dieet

Ravim sisaldab 0,8 mmol (18,4 mg) naatriumi viaali kohta ning seda manustatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml süstelahuses (vt lõik 6.6). Seda tuleb arvestada piiratud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Naglazyme'i kohta puuduvad rasedusaegse kasutuse kliinilised andmed. Loomkatsetes ei ilmne otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele või embrüo/loote arengule (vt 5.3). Naglazyme'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Pole teada, kas galsulfaas imendub inimese rinnapiima. Seetõttu tuleb Naglazyme'ga ravi ajaks rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Reproduktsooniuuringuid on tehtud rottide ja küülikutega annustes kuni 3 mg/kg ööpäevas ning need ei näidanud viljakuse ega embrüo või loote kahjustusi Naglazyme toimel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Patsientide vähesuse tõttu kliinilistes uuringutes on kõikides Naglazyme'i uuringutes esinenud kõrvaltoimete andmed kokku koondatud ja läbi vaadatud ühes kliiniliste uuringute ohutusanalüüsis.

Kõikidel NAGLAZYME'iga ravitavatel patsientidel (59/59) esines vähemalt üks kõrvaltoime. Enamikul (42/59; 71%) patsientidel esines kõrvaltoime vähemalt ühel korral. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid palavik, lööve, kihelus, nõgestõbi, külmavärinad/vappekülm, iiveldus, peavalu, kõhuvalu, oksendamine ja düspnoe. Tõsised kõrvaltoimed olid kõriturse, apnoe, palavik, nõgestõbi, respiratoorne distress, angioödeem, astma ja anafülaksiaalne reaktsioon.

Infusioonireaktsioone, mida määratleti Naglazyme'i infusioonide ajal või kuni infusioonipäeva lõpuni tekkinud kõrvaltoimetena, täheldati viies kliinilises uuringus 33 (56%) patsiendil 59 Naglazyme'ga ravitud patsiendist. Infusioonireaktsioonid algasid Naglazyme'ga ravi 1. kuni 146. nädalal ja neid esines mitme infusiooni korral, kuigi mitte alati järjestikustel nädalatel. Nende infusioonireaktsioonide väga sagedad sümptomid olid kihelus, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus, hüpertensioon, peavalu, valu rindkeres, erüteem, kõha, hüpotensioon, angioödeem, respiratoorne distress, treemor, konjunktiviit, halb enesetunne, bronhospasm ja artralgia.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide kaupa tabelis 1.

Kõrvaltoimete klassifikatsioonis on järgitud MedDRA esinemissageduse konventsiooni. Väga sagedased kõrvaltoimed tekivad sagedusega $\geq 1/10$. Sagedad kõrvaltoimed tekivad sagedusega $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$. Patsientide populatsiooni väiksuse tõttu on ühel patsiendil esinenud kõrvaltoime liigitatud sagedaks.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Turustamisjärgsel perioodil esinenud kõrvaltoimed on liigitatud sageduskategooriasse „teadmata“.

Kõikides kliinilistes uuringutes kokku esines üks uneapnoe juhtum.

Tabel 1: Naglazyme'i kõrvaltoimete esinemissagedus

MedDRA Organsüsteemi klass	MedDRA soovitatud termin	Sagedus
Immuunsüsteemi häired	Anafülaksia, šokk	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Farüingiit ¹ , gastroenteriit ¹	Väga sage
Närvisüsteemi häired	Arefleksia ¹ , peavalu	Väga sage
	Treemor	Sage
	Paresteesia	Teadmata
Silma kahjustused	Konjunktiviit ¹ , sarvkesta hägustumine ¹	Väga sage
Südame häired	Bradükardia ¹ , tahhükardia, tsüanoos	Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kõrvavalu ¹ , kuulmise halvenemine ¹	Väga sage
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon ¹	Väga sage
	Hüpotensioon	Sage
	Kahvatus	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe ¹ , ninakinnisus ¹	Väga sage
	Apnoe ¹ , köha, respiratoorne distress, astma, bronhospasm	Sage
	Kõrhiturse, hüpoksia, tahhüpnöe	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhuvalu ¹ , nabasong ¹ , oksendamine, iiveldus	Väga sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Angioödeem ¹ , lööve ¹ , nõgestõbi, kihelus	Väga sage
	Erüteem	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu ¹ , valu rindkeres ¹ , vappkülm ¹ , halb enesetunne ¹ , palavik	Väga sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Väga sage

¹ Reaktsioonid, mida esines platseebokontrolliga uuringu aktiivses rühmas sagedamini kui platseeborühmas; sagedus määratud III faasi pimeuuringu 39 patsiendi põhjal. Teisi teadaoleva sagedusega kõrvaltoimeid esines 59 patsiendil, keda raviti Naglazyme'iga viies kliinilises uuringus kokku. Teadmata sagedusega kõrvaltoimetest teatati turustamisjärgsel perioodil.

Neljal kuni 1 aasta vanusel patsiendil ei olnud suurema annuse (2 mg/kg nädalas) üldine ohutusprofiil kliiniliselt oluliselt erinev soovitatavast annusest 1 mg/kg nädalas ning vastas Naglazyme ohutusprofiilile vanematel lastel.

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes Naglazyme'iga kokku ravitud 59 patsiendist tehti IgG antikehade test 54 patsiendil. 53/54 patsiendist (98%) tekkisid IgG antikehad galsulfaasi vastu.

48 patsiendil tehti kolme kliinilise uuringu andmete alusel põhjalik antikehade analüüs.

Kuigi antikehade kõrgemate üldtiitritega uuringus osalejate seas oli rohkem neid, kellel tekkis korduvaid infusioonireaktsioone, ei olnud nende esinemissagedust ega raskusastet võimalik galsulfaasi vastaste antikehade tiitrite põhjal prognoosida. Antikehade tekkimine ei tähendanud ka efektiivsuse vähenemist, kuigi vastupidavuse parameetrites või uriini glükoosaminoglükaanide tasemes avalduva

vähese ravivastusega uuringus osalejatel kaldusid olema galsulfaasi vastaste antikehade maksimaalsed tiitrid suuremad kui hea ravivastuse korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Osadele patsientidele on manustatud kogu Naglazyme'i annus ligikaudu kaks korda soovitatust kiiremini, mille juures kõrvaltoimeid ei ilmnenud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid, ATC-kood: A16AB08.

Mukopolüsahhariidide ladestumishaigused on põhjustatud spetsiifiliste lüsoosomaalsete ensüümide puudusest organismis. Need ensüümid on vajalikud glükoosaminoglükaanide (GAG) katabolismis. MPS VI on heterogeenne ja multisüsteemne haigus, mida iseloomustab N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfataasi puudus. Tegemist on lüsoosomaalse hüdrolaasiga, mis katalüüsib glükoosaminoglükaani sulfaatosat (dermataansulfaadi) hüdrolyüsi. N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfataasi aktiivsuse langus või puudus põhjustab dermataansulfaadi kuhjumist eri rakutüüpidesse ja kudedesse.

Ensüümasendusravi põhimõte on taastada piisav ensümaatiline aktiivsus, mis tagaks kuhjunud substraadi hüdrolyüsi ja hoiaks ära edasise kuhjumise.

Puhastatud galsulfaas on ligikaudu 56 kD molekulkaaluga glükoproteiin, inimese N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfataasi rekombinantne vorm. Eraldatud N-otsaga galsulfaas koosneb 495 aminohappest. Molekul sisaldab 6 N-seotud oligosahhariidi modifikatsioonikohti. Pärast intravenoosset infusiooni imendub galsulfaas vereringlusest kiiresti ja jõuab raku lüsoosoomidesse kõige tõenäolisemalt mannoos-6-fosfataasi retseptorite kaudu.

Naglazyme'iga tehtud kolm kliinilist uuringut olid suunatud MPS VI süsteemsete toimete hindamisele. Siia alla kuuluvad vastupidavus, liigete liikuvus, liigesevalu ja -jäikus, ülemiste hingamisteede obstruktsioon, käteosavus ja nägemisteravus.

Naglazyme'i ohutust ja tõhusust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringus, kuhu kaasati 39 MPS VI patsienti vanuses 5 kuni 29 aastat. Enamus patsientidest oli lühikest kasvu, vähenenud vastupidavusega ja lihaste ja luustiku sümptomitega. Uuringusse kaasati patsiendid, kes uuringu alustamisel suutsid 12-minutilise käimistesti kuue minuti jooksul käia enam kui 5, kuid vähem kui 250 meetrit või 12 minutiga vähem kui 400 m.

Patsiendid said 24 nädala vältel igal nädalal kas 1 mg/kg galsulfaasi või platseebot. Primaarne tulemusnäitaja oli 24. nädalal hinnatud 12 minuti vältel läbitud meetrite arv, mida võrreldi algnäitajaga. Sekundaarne tulemusnäitaja oli kolme minuti jooksul astunud trepiastmete arv ja uriini eritunud glükoosaminoglükaani hulk. 24. nädalal võrreldi ravi saanud patsiente platseebot saanutega. Kolmkümmend kaheksa patsienti kaasati seejärel avatud jätku-uuringusse, kus manustati igal nädalal 1 mg/kg galsulfaasi.

24-nädalase ravi järel pikenes Naglazyme'iga ravitud patsientidel 12 minutiga läbitud maa pikkus 92 ± 40 m võrreldes platseeboga ravitute (p = 0,025). Ravitud patsientidel paranes läbitud trepiastmete arv 5,7 astme võrra võrreldes platseebot saanutega. Platseebot saanutega võrreldes vähenes ravitud patsientidel ka keskmine uriini eritunud glükoosaminoglükaani kogus $238 \pm 17,8$ µg/mg (\pm standardviga [SE]), mida hinnati 24-nädalase ravi järel. GAG jõudsid Naglazyme'i saanute grupis normivahemikku.

Täiendavas 4. faasi randomiseeritud kahe annusetasemega uuringus raviti nelja kuni 1 aasta vanust MPS VI patsienti annusega 1 või 2 mg/kg nädalas 53 kuni 153 nädalat.

Selle uuringu põhjal, mida küll piiras värvatud patsientide väga väike arv, võib teha järgmised järeldused:

Ravi Naglazyme'ga parandas näo düsmorfiat või ei halvendanud seda. See ei ennetanud luustiku düsplaasia progresseerumist ega songade tekkimist ega ennetanud sarvkesta hägustumist. Kasvukiirus jäi selle piiratud järelkontrolli perioodi jooksul normaalseks. Kuulmise paranemist vähemalt ühes kõrvas täheldati kõigil neljal uuringus osalejal. Glükoosaminoglükaanide tasemed uriinis vähenesid rohkem kui 70%, mis vastab vanemate patsientidega saadud tulemustele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Galsulfaasi farmakokineetikat hinnati 13 MPS VI-ga patsiendil, kes said 1 mg/kg galsulfaasi neljatunnise infusioonina. Keskmiselt 24-nädalase ravi järel (\pm standardhälve [SD]) oli maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) $2,357 (\pm 1,560)$ ng/ml ja keskmine (\pm SD) plasmakontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC_{0-t}) $5,860 (\pm 4,184)$ h \times ng/ml. Keskmine (\pm SD) jaotusruumala (V_z) oli $316 (\pm 752)$ ml/kg ja keskmine (\pm SD) plasmakliirens (CL) oli $7,9 (\pm 14,7)$ ml/min/kg. Keskmine (\pm SD) eliminatsiooni poolväärtusaeg (t_{1/2}) oli 24. nädalal $22,8 (\pm 10,7)$ minutit.

Esimese faasi patsientidel püsisid farmakokineetilised näitajad pikka aega muutumatutena (vähemalt 194 nädalat).

Galsulfaas on valk, mille metaboolne degradatsioon toimub arvatavalt peptiidse hüdrolyüüsi teel. Sellest tulenevalt ei ole maksafunktsioonihäire korral oodata galsulfaasi farmakokineetika mõjutamist kliiniliselt olulisel määral. Galsulfaasi eritumist neerude kaudu peetakse vähemoluliseks (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse annuse toksilisuse, kroonilise toksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised tavauuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele ega rottidel ja küülikutel tehtud uuringutes üldistele reproduktsiooninäitajatele või loote-embrüo arengule. Peri- ja postnataalset toksilisust ei ole uuritud. Genotoksilisust ja kartsinogeensust pole oodata.

Kroonilise toksilisuse uuringutes ahvidega kasutatud kliiniliselt oluliste annuste puhul ilmnenud maksatoksisuse nähtude (sapijuha hüperplasia / periportaalne põletik) põhjus ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid

Ühealuseline naatriumfosfaatmonohüdraat

Kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat

Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Kinnised viaalid: 3 aastat.

Lahjendatud lahused: kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 ööpäeva jooksul toatemperatuuril (23 °C...27 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C ja sellejärgselt manustamise ajal toatemperatuuril (23 °C...27 °C) kuni 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Korgiga (silikoonitud klorobutüülkumm) viaal (I tüüpi klaas) ja eemaldatava korgiga (polüpropüleen) kate (alumiinium).

Pakendi suurused: 1 ja 6 viaali pakendis.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Iga Naglazyme'i viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks. Infusioonilahuse kontsentratsioon tuleb lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega, järgides aseptika nõudeid. Soovitav on Naglazyme'i lahust patsientidele manustades kasutada 0,2 µm süsteemisese filtriga infusioonikomplekti.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Naglazyme infusiooni ettevalmistus (järgida aseptika nõudeid)

Ravitava patsiendi kehakaalu arvestades tuleb kindlaks teha lahjendatavate viaalide arv ja võtta need külmkapist välja ligikaudu 20 minutit enne, et lasta neil toatemperatuurini soojeneda.

Enne lahjendamist tuleb kõiki viaale kontrollida võõrosakeste ja värvimuutuse suhtes. Selge kuni kergelt opalisestseeruv ja värvitu kuni helekollane lahus ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse 250 ml kotist tuleb eemaldada lisatava Naglazyme'i mahu võrra lahust ja see ära visata. Kui on vedeliku ülekoormuse oht või patsient kaalub alla 20 kg, tuleb kaaluda 100 ml infusioonikoti kasutust; sel juhul tuleb infusiooniirust (ml/min) vähendada nii,

et manustamisaeg ei oleks alla 4 tunni. Kui kasutatakse 100 ml infusioonikotti, võib vajaliku koguse Naglazyme'i lisada otse kotti.

Naglazyme'i vajalik kogus tuleb aeglaselt lisada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusesse.

Enne infusiooni tuleb lahust õrnalt segada.

Enne kasutust tuleb lahust silmaga kontrollida võõrosakeste suhtes. Kasutada tohib ainult läbipaistvaid ja värvituid lahuseid, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/05/324/001

EU/1/05/324/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 24. jaanuar 2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. jaanuar 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

MM/YYYY

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

BioMarin Pharmaceutical Inc.
46 Galli Drive, Novato, CA 94949
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Naglazyme
1 mg/ml
Infusioonilahuse kontsentraat
Galsulfaas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml lahust sisaldab 1 mg galsulfaasi. Üks 5 ml viaal sisaldab 5 mg galsulfaasi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid
Ühealuseline naatriumfosfaatmonohüdraat
Kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat
Polüsorbaat 80
Süstevesi
Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal infusioonilahuse kontsentratsiooniga
6 viaali infusioonilahuse kontsentratsiooniga
5 mg/5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte hoida sügavkülmas

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT
RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

Ainult ühekordseks kasutuseks
Kasutamata lahusejäägid tuleb hävitada

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/324/001 1 viaal
EU/1/05/324/002 6 viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Läbipaistvast klaasist 1, 5 ml VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Naglazyme, 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Galsulfaas
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 mg/5 ml

6. MUU

Hoida külmkapis
Mitte hoida sügavkülmas

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Naglazyme 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat Galsulfaas

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim see on ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne selle ravimi saamist
3. Kuidas seda ravimit manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas seda ravimit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim see on ja milleks seda kasutatakse

Naglazyme'i kasutatakse haiguse MPS VI (mukopolüsahharidoos VI) raviks.

VI tüüpi mukopolüsahharidoosiga inimestel on ensüümi N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfataasi tase madal või see ensüüm puudub; see ensüüm lagundab organismis teatavaid aineid (glükoosaminoglükaane). Selle tulemusena jäävad need ained lagundamata ja organismis vajalikul viisil töötlemata. Need kogunevad paljudesse kehakudedesse, mis põhjustabki VI tüüpi mukopolüsahharidoosi sümptomeid.

Kuidas see ravim toimib

See ravim sisaldab rekombinantset ensüümi galsulfaasi. See võib asendada looduslikku ensüümi, mis VI tüüpi mukopolüsahharidoosiga patsientidel puudub. Ravi on parandanud kõndimise ja treppidest käimise võimet ja vähendanud kehas glükoosaminoglükaanide tasemeid. See ravim võib vähendada VI tüüpi mukopolüsahharidoosi sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne selle ravimi saamist

Ärge kasutage seda ravimit

- Kui teil on tekkinud galsulfaasi või Naglazyme'i mõne muu koostisosa suhtes raske või eluohtlik allergiline (ülitundlikkuse) reaktsioon ja ravimi uuesti manustamine ei õnnestunud.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Naglazyme'ga ravi ajal võivad teil tekkida infusiooniga seotud reaktsioonid. Infusiooniga seotud reaktsiooniks loetakse kõiki kõrvalnähte, mis tekivad infusiooni ajal või samal päeval (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Sellise nähu tekkimisel **peaksite viivitamatult võtma ühendust arstiga**.
- Allergilise reaktsiooni tekkides võib arst infusiooni aeglustada või katkestada. Arst võib anda allergiliste reaktsioonide raviks ka lisaravimeid.
- Kui teil on enne selle ravimi saamist palavik või hingamisraskused, konsulteerige arstiga Naglazyme'i infusiooni edasilükkamise osas.
- Kui teil on kaasuv südamehaigus, öelge seda oma arstile ükskõik millal ravi ajal Naglazyme'iga. Selle teabe põhjal võib ta teie infusiooni kohandada.

- Neeru- ja maksahäiretega patsientidel ei ole selle ravimi kasutamist uuritud. Õelge arstile, kui teil on neeru- või maksapuudulikkus.
- Õelge oma arstile, kui teil tekivad lihasvalu, käte või jalgade tuimus või soole- või põiehäired, sest neid võib põhjustada teie seljaajule avalduv surve.

Muud ravimid ja Naglazyme

Palun informeerige oma arsti, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Naglazyme'i ei tohi manustada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Küsige oma arstilt nõu, enne kui hakkate ravimit võtma.

Pole teada, kas galsulfaas imendub rinnapiima. Seetõttu tuleb Naglazyme'ga ravi ajaks rinnaga toitmine katkestada. Küsige oma arstilt nõu, enne kui hakkate ravimit võtma.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

See ravim sisaldab naatriumi

Iga 5 ml vial sisaldab 0,8 mmol (18,4 mg) naatriumi ja seda manustatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml süstelahuses. Seda tuleb arvestada piiratud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

3. Kuidas seda ravimit manustatakse

Naglazyme't manustab teile arst või õde.

Teile manustatav annus sõltub teie kehakaalust. Soovitav annus on 1 mg kg kehakaalu kohta, mida manustatakse üks kord nädalas tilgutiga (intravenoosse infusiooni teel). Iga infusioon kestab ligikaudu 4 tundi. Esimese tunni jooksul toimub infusioon aeglaselt (ligikaudu 2,5% kogu lahusest) ning kogu ülejäänud lahus (ligikaudu 97,5%) manustatakse kolme tunniga.

Kui teile manustatakse Naglazyme'i rohkem kui ette nähtud

Naglazyme'i manustatakse õe või arsti järelevalve all, kes kontrollib, et manustatakse õige annus, ning võtab vajaduse korral meetmeid.

Kui te unustate seda ravimit võtta

Kui teil on Naglazyme'i infusioon vahele jäänud, pidage palun nõu arstiga. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvatoimeid esines põhiliselt ravimi manustamise ajal patsientidele või veidi hiljem (infusiooniga seotud reaktsioonid). Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid näoturse ja palavik (väga sage); hingamisel pikemad vaheajad, hingamisraskused, astma ja nahapõletik (sage); ning keele ja kõri turse ja raske allergiline reaktsioon sellele ravimile (esinemissagedus teadmata).

Mõne nimetatud reaktsiooni tekkimisel õelge seda kohe arstile. Teile võidakse anda lisaravimeid allergilise reaktsiooni ennetamiseks (nt antihistamiine ja/või kortikosteroide) või palaviku alandamiseks (antipüreetikume).

Infusiooniga seotud reaktsioonide kõige sagedamad sümptomid on palavik, külmavärinad, lööve, nahapõletik ja hingeldus.

Väga sagedad kõrvaltoimed (neid võib esineda rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- kurguvalu
- gastroenteriit
- reflekside nõrgenemine
- peavalu
- silmapõletik
- silmade hägustumine
- kuulmise halvenemine
- kõrge vererõhk
- hingeldus
- ninakinnisus
- naba väljavõlvumine
- oksendamine
- iiveldus
- kihelus
- valu (sealhulgas kõrva-, kõhu-, liigese-, rindkerevalu)
- halb enesetunne

Sagedad kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- treemor
- madal vererõhk
- kõha
- vilistav hingamine
- nahapunetus

Muud, teadmata sagedusega kõrvaltoimed:

- šokk
- kipitus
- südamegevuse aeglustumine
- südamegevuse kiirenemine
- naha sinakus
- naha kahvatus
- vere madal hapnikutase
- kiire hingamine

Kui teil tekib ükskõik milline nimetatud sümptom või muu sümptom, mida selles infolehes ei ole nimetatud, rääkige sellest kohe oma arstile. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi kaudu, mis on [loetletud V lisas](#), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas seda ravimit säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Kinnised viaalid:

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

Lahjendatud lahused: kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 ööpäeva jooksul toatemperatuuril (23 °C...27 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C ja sellejärgselt manustamise ajal toatemperatuuril (23 °C...27 °C) kuni 24 tundi.

Ärge kasutage, kui te märkate lahuses osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Naglazyme sisaldab

- Toimeaine on galsulfaas. Üks ml Naglazyme'i lahust sisaldab 1 mg galsulfaasi. Üks 5 ml viaal sisaldab 5 mg galsulfaasi. Galsulfaas on inimese N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfataasi rekombinantne vorm, mis on valmistatud hiina hamstri munasarja rakkude geneetilisel töötlusel.
- Abiained on: naatriumkloriid, ühealuseline naatriumfosfaatmonohüdraat, kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.

Kuidas Naglazyme välja näeb ja pakendi sisu

Naglazyme on saadaval infusioonilahuse kontsentratsioonina. Selge kuni kergelt opalestseeruv ja värvitu kuni helekollane lahus ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Enne infusiooni teel manustamist tuleb lahust lahjendada.

Pakendi suurus: 1 ja 6 viaali pakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud MM/YYYY

Täpne teave selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

<-----
Järgmine teave on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Naglazyme'i ei tohi segada teiste ravimitega samasse infusioonikotti. Erandid on allnimetatud lahused.

Iga Naglazyme'i viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks. Infusioonilahuse kontsentratsioon tuleb lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega, järgides aseptika nõudeid. Soovitatav on Naglazyme'i lahust patsientidele manustades kasutada 0,2 µm voolikusisese filtriga infusioonikomplekti.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Naglazyme'i infusiooni ettevalmistus (järgida aseptika nõudeid)

Ravitava patsiendi kehakaalu arvestades tuleb kindlaks teha lahjendatavate viaalide arv ja võtta need külmkapist välja ligikaudu 20 minutit enne, et lasta neil toatemperatuurini soojeneda.

Enne lahjendamist tuleb kõiki viaale kontrollida võõrosakeste ja värvimuutuse suhtes. Selge kuni kergelt opalestseeruv ja värvitu kuni helekollane lahus ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse 250 ml kotist tuleb eemaldada lisatava Naglazyme'i mahu võrra lahust ja see ära visata. Kui on vedeliku ülekoormuse oht või patsient kaalub alla 20 kg,

tuleb kaaluda 100 ml infusioonikoti kasutust; sel juhul tuleb infusioonikiirust (ml/min) vähendada nii, et manustamisaeg ei oleks alla 4 tunni. Kui kasutatakse 100 ml infusioonikotti, võib vajaliku koguse Naglazyme'i lisada otse kotti.

Naglazyme'i vajalik kogus tuleb aeglaselt lisada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusesse.

Enne infusiooni tuleb lahust õrnalt segada.

Enne kasutust tuleb lahust silmaga kontrollida võõrosakeste suhtes. Kasutada tohib ainult läbipaistvaid ja värvituid lahuseid, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.