

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 1 mg galsulfaze. Jedna bočica od 5 ml sadrži 5 mg galsulfaze.

Galsulfaza je rekombinantni oblik humane N-acetilgalaktozamin 4-sulfataze i proizvedena je tehnologijom rekombinantne DNK na staničnoj kulturi jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary* (CHO)).

Pomoćne tvari

Jedna bočica od 5 ml sadrži 0,8 mmol (18,4 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do lagano opalescentna i bezbojna do blijedo žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Naglazyme je indiciran za dugotrajnu enzimsku nadomjesnu terapiju kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom mukopolisaharidoze VI (MPS VI; deficijencija N-acetilgalaktozamin 4-sulfataze; Maroteaux-Lamy sindrom) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Kao i kod svih lizosomskih genetskih poremećaja, od primarne važnosti je, osobito u težim oblicima, započeti liječenje što je ranije moguće, prije pojave ireverzibilnih kliničkih simptoma bolesti.

Liječenje lijekom Naglazyme mora nadgledati liječnik koji ima iskustva u zbrinjavanju bolesnika s MPS VI ili drugim nasljednim metaboličkim bolestima. Naglazyme se mora primjenjivati u primjerenim kliničkim uvjetima gdje bi oprema za oživljavanje, u hitnim slučajevima bila odmah dostupna.

Doziranje

Preporučeno doziranje galsulfaze je 1 mg/kg tjelesne težine primijenjen jednom tjedno u obliku intravenske infuzije tijekom 4 sata.

Posebne populacije bolesnika

Starija populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Naglazyme u bolesnika starijih od 65 godina nije utvrđena te se ne može preporučiti alternativni režim doziranja kod tih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Naglazyme u bolesnika s insuficijencijom bubrega ili jetre nije procjenjivana (vidjeti dio 5.2) te se ne može preporučiti alternativni režim doziranja kod tih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Nema dokaza da postoje posebne okolnosti kada se Naglazyme primjenjuje pedijatrijskoj populaciji. Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelu 5.1.

Način primjene

Početna brzina infuzije je podešena tako da se otprilike 2,5% ukupne otopine infundira tijekom prvog sata, a infuzija preostale količine (otprilike 97,5%) tijekom slijedeća 3 sata.

Kod bolesnika koji su podložni volumnom preopterećenju tekućinom i teže manje od 20 kg mora se razmisliti o infuzijskim vrećicama od 100 ml. U tom slučaju brzinu infuzije (ml/min) mora se smanjiti tako da ukupno vrijeme trajanja infuzije ne bude kraće od 4 sata.

Za informacije o premedikaciji pogledati dio 4.4 te za daljnje upute vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Jaka ili po život opasna preosjetljivost na djelatnu tvar ili neke od pomoćnih tvari, ako preosjetljivost nije moguće kontrolirati.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Zbrinjavanje kompromitiranih dišnih putova

Mora se biti oprezan kod zbrinjavanja i liječenja bolesnika s kompromitiranim dišnim putovima ograničavanjem ili pažljivim praćenjem primjene antihistaminika i drugih sedativa. Uvođenje pozitivnog tlaka zraka kroz dišne putove tijekom sna, kao i moguću traheotomiju u klinički prihvatljivim situacijama, mora se također uzeti u obzir.

Možda će trebati odgoditi infuziju lijeka Naglazyme u bolesnika s akutnom febrilnom ili respiratornom bolešću.

Zbrinjavanje reakcija vezanih za infuziju

Bolesnici liječeni lijekom Naglazyme su razvili reakcije vezane uz infuziju, definirane kao bilo koje nuspojave koje se jave tijekom infuzije ili do kraja dana u kojem je infuzija primljena (vidjeti dio 4.8).

Temeljeno na podacima dobivenim tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Naglazyme, očekuje se da će većina bolesnika razviti IgG antitijela na galsulfazu unutar 4-8 tjedana od početka liječenja.

U kliničkim ispitivanjima lijeka Naglazyme, reakcije na infuziju su se uglavnom mogle zbrinuti prestankom ili usporavanjem brzine infuzije te premedikacijom bolesnika antihistaminicima i/ili antipireticima (paracetamol) i time omogućavajući nastavak liječenja bolesnika.

Kako ima malo iskustva s nastavkom liječenja nakon produžene stanke, treba biti oprezan zbog teoretski povećanog rizika reakcije preosjetljivosti.

Uz primjenu lijeka Naglazyme, preporučuje se premedikacija (antihistaminici sa ili bez antipiretika) otprilike 30-60 minuta prije početka infuzije kako bi se smanjila mogućnost razvoja reakcija na infuziju.

U slučaju blage ili umjerene reakcije na infuziju, mora se uzeti u obzir liječenje antihistaminicima i paracetamolom, i/ili smanjenje brzine infuzije na pola brzine pri kojoj je došlo do reakcije.

U slučaju samo jednokratne teške reakcije na infuziju, infuziju se mora prekinuti dok simptomi ne prođu i mora se razmisliti o liječenju antihistaminicima i paracetamolom. Infuziju se može opet započeti sa smanjenom brzinom infuzije do 50% - 25% brzine pri kojoj je došlo do reakcije.

U slučaju opetovane umjerene reakcije na infuziju ili ponovnog pokretanja nakon teške jednokratne reakcije na infuziju, premedikacija se mora uzeti u obzir (antihistaminici i paracetamol i/ili kortikosteroidi) te smanjenje brzine infuzije na 50% - 25% brzine pri kojoj je došlo do prethodne reakcije.

Kao i kod svakog drugog intravenskog proteinskog lijeka, moguće su teške reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Ako dođe do takvih reakcija, odmah se mora prekinuti liječenje lijekom Naglazyme i započeti s odgovarajućim liječenjem. Ono treba biti u skladu s trenutnim medicinskim standardima za hitno liječenje. Posebno oprezan se mora biti pri ponovnoj primjeni lijeka bolesnicima koji su imali alergijsku reakciju tijekom infuzije lijeka Naglazyme. Odgovarajuće uvježbano osoblje i oprema za oživljavanje (uključujući adrenalin) moraju biti dostupni tijekom infuzije. Teška ili potencijalno po život opasna preosjetljivost je kontraindikacija za ponovnu primjenu lijeka, ako se reakcija preosjetljivosti ne može kontrolirati. Vidjeti također dio 4.3.

Kompresija leđne/cervikalne moždine

Kompresija leđne/cervikalne moždine i mijelopatija koja iz toga proizlazi je poznata i ozbiljna komplikacija koja može biti izazvana MPS VI. Postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o bolesnicima liječenim lijekom Naglazyme u kojih se javila kompresija leđne/cervikalne moždine ili u kojih je nastupilo njeno pogoršanje i za koje je bila potrebna kirurška dekompresija. Bolesnici se moraju nadzirati radi znakova i simptoma kompresije leđne/cervikalne moždine (uključujući bol u leđima, paralizu udova ispod razine kompresije, urinarne inkontinencije ili inkontinencije stolice) i omogućiti im odgovarajuću liječničku pomoć.

Rizik od akutnog kardiorespiratornog zatajenja

Potreban je oprez pri primjeni lijeka Naglazyme u bolesnika koji su podložni volumnom preopterećenju tekućinom; primjerice u bolesnika koji teže 20 kg ili manje, bolesnika s akutnom osnovnom respiratornom bolešću ili bolesnika s ugroženom srčanom i/ili respiratornom funkcijom, jer može doći do kongestivnog zatajenja srca. Prilikom primjene infuzije lijeka Naglazyme moraju biti dostupne odgovarajuća medicinska podrška i mjere nadzora, a za neke će bolesnike možda biti potrebno produljeno vrijeme promatranja, koje se mora temeljiti na individualnim potrebama bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Imunološki posredovane reakcije

Pri primjeni lijeka Naglazyme uočene su imunološkim kompleksima posredovane reakcije tipa III, uključujući membranski glomerulonefritis. U slučaju pojave imunološki posredovanih reakcija, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Naglazyme te započeti odgovarajuće liječenje. Nakon imunološki posredovane reakcije treba razmotriti rizike i koristi ponovne primjene lijeka Naglazyme (vidjeti dio 4.2).

Dijeta s ograničenom količinom natrija

Ovaj lijek sadrži 0,8 mmol (18,4 mg) natrija u jednoj bočici i primjenjuje se s otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml za injekcije (vidjeti dio 6.6). To treba uzeti u obzir kod bolesnika koji su na režimu prehrane sa smanjenim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcije lijeka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti lijeku Naglazyme tijekom trudnoće. Studije na životinjama ne pokazuju direktni ili indirektni štetni učinak lijeka na trudnoću ili na embrio-fetalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Naglazyme se ne bi trebao koristiti tijekom trudnoće osim ako nije stvarno potrebno.

Dojenje

Nije poznato da li se galsulfaza izlučuje u mlijeku, tako da dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Naglazyme.

Plodnost

Ispitivanja utjecaja na reprodukciju su provedena u štakora i kunića u dozama do 3 mg/kg/dan te nisu ukazala na postojanje dokaza o štetnom učinku lijeka Naglazyme na plodnost, embrij ili fetus.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Studije o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedene.

4.8 Nuspojave

Kao posljedica malog broja bolesnika uključenih u klinička ispitivanja, podaci o štetnim događajima iz svih kliničkih ispitivanja lijeka Naglazyme su izdvojeni i obrađeni u jednoj analizi sigurnosti u kliničkim ispitivanjima.

Svi bolesnici liječeni lijekom Naglazyme (59/59) prijavili su barem jedan štetni događaj. Većina (42/59; 71%) bolesnika je iskusila barem jednu nuspojavu na lijek. Najčešće nuspojave bile su pireksija, osip, svrbež, urtikarija, zimica/tresavica, mučnina, glavobolja, bol u abdomenu, povraćanje i dispneja. Ozbiljne nuspojave su uključivale edem grkljana, apneju, pireksiju, urtikariju, respiratorni distres, angioedem, astmu i anafilaktoidnu reakciju.

Reakcije na infuziju, definirane kao nuspojave koje se javljaju tijekom infuzije lijeka Naglazyme ili do kraja dana kada je infuzija primijenjena, zabilježene su u 33 (56%) od 59 bolesnika liječenih Naglazymeom tijekom 5 kliničkih studija. Reakcije na infuziju su započele rano, već tijekom 1. tjedna, ali i kasno kao u 146. tjednu primjene lijeka Naglazyme i pojavile su se tijekom višekratnih primjena iako ne uvijek uzastopno svaki tjedan. Vrlo česti simptomi infuzijskih reakcija bili su pireksija, zimica/tresavica, osip, urtikarija, i dispneja. Česti simptomi infuzijskih reakcija bili su svrbež, povraćanje, bol u abdomenu, mučnina, hipertenzija, glavobolja, bol u prsima, eritem, kašalj, hipotenzija, angioedem, respiratorni distres, tremor, konjunktivitis, malaksalost, bronhospazam i artralgiya.

Nuspojave lijeka su navedene u Tablici 1 prema klasifikaciji organskih sustava.

Nuspojave su navedene prema MedDRA dogovorenoj učestalosti. Vrlo česte nuspojave su one s učestalošću $\geq 1/10$. Česte nuspojave imaju učestalost $\geq 1/100$ do $< 1/10$. Uslijed malog broja bolesnika, nuspojave koje su se javile u jednog bolesnika su klasificirane kao česte.

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su navedene od najozbiljnije prema najmanje ozbiljnoj.

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet su uključene, a kategorija njihove učestalosti je navedena kao „nepoznato”.

Sveukupno, tijekom svih kliničkih ispitivanja zabilježen je jedan slučaj apneje u snu.

Tablica 1: Učestalost nuspojava uzrokovanih lijekom Naglazyme

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	MedDRA Preporučeni naziv	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaksija, šok	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Faringitis ¹ , gastroenteritis ¹	Vrlo često
Poremećaji živčanog sustava	Arefleksija ¹ , glavobolja	Vrlo često
	Tremor	Često
	Parestezija	Nepoznato
Poremećaji oka	Konjunktivitis ¹ , zamućenje rožnice ¹	Vrlo često
Srčani poremećaji	Bradikardija, tahikardija, cijanoza	Nepoznato
Poremećaj uha i labirinta	Bol u uhu ¹ , poremećaj sluha ¹	Vrlo često
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija ¹	Vrlo često
	Hipotenzija	Često
	Bljedilo	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsa	Dispneja ¹ , nosna kongestija ¹	Vrlo često
	Apneja ¹ , kašalj, respiratorni distres, astma, brohnošpazam	Često
	Edem larinksa, hipoksija, tahipneja	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Bol u trbuhu ¹ , umbilikalna hernija ¹ , povraćanje, mučnina	Vrlo često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Angioedem ¹ , osip ¹ , urtikarija, svrbež	Vrlo često
	Eritem	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol ¹ , bol u prsima ¹ , tresavica ¹ , malaksalost ¹ , pireksija	Vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	Vrlo često

¹Reakcije prijavljene češće u bolesnika koji su primali lijek u kliničkoj studiji u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, učestalost je procijenjena na temelju 39 bolesnika u slijepoj studiji faze 3. Ostale reakcije s poznatom učestalosti su prijavljene u 59 bolesnika liječenih lijekom Naglazyme u svih 5 kliničkih ispitivanja. Reakcije nepoznate učestalosti su prijavljene nakon stavljanja lijeka na tržište.

U četiri bolesnika mlađih od godinu dana, ukupni profil sigurnosti veće doze (2 mg/kg/tjedan) se nije razlikovao značajno u kliničkom smislu od onoga pri preporučenoj dozi od 1 mg/kg/tjedan, i bio je u skladu s profilom sigurnosti lijeka Naglazyme kod starije djece.

Imunogenost

Od 59 bolesnika liječenih lijekom Naglazyme u kliničkim studijama, 54 je bilo testirano na IgG antitijela. 53/54 bolesnika (98%) su bili pozitivni na IgG antitijela na galsulfazu.

Sveobuhvatna analiza antitijela temeljena na podacima iz tri kliničke studije provedena je na 48 bolesnika.

Iako je veći udio bolesnika s visokim ukupnim titrom antitijela doživio ponavljajuće reakcije na infuziju, ni učestalost ni težina reakcije se ne može predvidjeti na temelju titra anti-galsulfaza antitijela. Također, na temelju stvaranja antitijela ne može se predvidjeti smanjenje djelotvornosti iako su osobe s ograničenim odgovorom u parametrima izdržljivosti ili glikozaminoglikanima u urinu imale tendenciju k većem titru antitijela na galsulfazu u odnosu na osobe s dobrim odgovorom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nekoliko bolesnika je dobilo svoju ukupnu dozu lijeka Naglazyme otprilike dvaput brže od preporučene brzine infuzije bez očitih štetnih događaja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i metabolizam, enzimi, ATK oznaka: A16AB08

Poremećaji taloženja mukopolisaharida nastaju zbog deficijencije specifičnih lizosomalnih enzima koji su potrebni za katabolizam glikozaminoglikana (GAG). MPS VI je heterogeni i višesustavni poremećaj kojeg karakterizira deficijencija N-acetilgalaktozamin 4-sulfataze, lizosomalne hidrolaze koja katalizira hidrolizu sulfatne polovine glikozaminoglikana, dermatan sulfata. Smanjena ili nepostojeća aktivnost N-acetil galaktozamin 4-sulfataze dovodi do sakupljanja dermatan sulfata u mnogim tipovima stanica i tkiva.

Smisao terapije nadoknade enzima je povratiti nivo enzimatske aktivnosti dovoljne za hidrolizu nakupljenog supstrata i sprječavanje daljnjeg nakupljanja.

Pročišćena galsulfaza, rekombinirani oblik ljudske N-acetilgalaktozamin 4-sulfataze je glikoprotein molekularne težine od otprilike 56 kD. Galsulfaza se sastoji od 495 aminokiselina nakon cijepanja N-okrajka. Molekula sadrži 6 N-vezanih oligosaharidnih modifikacijskih mjesta. Nakon intravenske infuzije, galsulfaza se brzo uklanja iz cirkulacije i unosi se u stanice u lizosome, najvjerojatnije preko manoza-6-fosfatnih receptora.

Tri kliničke studije s lijekom Naglazyme su se usmjerile na procjenu sistemskih manifestacija MPS VI poput izdržljivosti, pokretnosti zglobova, bolova u zglobovima i ukočenosti, opstrukcije gornjih dišnih putova, manualnih vještina i oštine vida.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Naglazyme je procijenjena kroz randomiziranu, dvostruko-slijepu placebo-kontroliranu studiju faze 3 na 39 MPS VI bolesnika u dobi od 5 do 29 godina. Većina bolesnika je bila niskog rasta, oslabljene izdržljivosti i sa mišićno-koštanim simptomima. U studiju su bili uključeni bolesnici koji su mogli prehodati više od 5 metara (m), ali manje od 250 m u 6 minuta u Testu 12 minuta hodanja, ili manje od 400 m unutar 12 minuta prilikom početnog pregleda.

Bolesnici su dobivali ili 1 mg/kg galsulfaze ili placebo svaki tjedan, ukupno 24 tjedna. Primarni ishod djelotvornosti je bio broj metara prehodanih u 12 minuta u 24. tjednu, u usporedbi s brojem metara prehodanih na samom početku. Sekundarni ishodi djelotvornosti su bili broj prijeđenih stepenica u tri minute i izlučivanje glikozaminoglikana urinom u liječenih bolesnika naspram onih koji su dobivali placebo u 24. tjednu. Trideset i osam bolesnika je bilo kasnije uključeno u otvoreni nastavak ispitivanja gdje su dobivali 1 mg/kg galsulfaze svaki tjedan.

Slijedeća 24 tjedna terapije, kod bolesnika liječenih lijekom Naglazyme su došlo je do poboljšanja od 92 ± 40 m u prehodanoj daljini u 12 minuta, u odnosu na one bolesnike koji su dobivali placebo ($p = 0,025$). Kod liječenih bolesnika primijećeno je poboljšanje od 5,7 stepenica u minuti u 3-minutnom testu uspinjanja stepenicama, naspram bolesnika koji su dobivali placebo. Kod liječenih bolesnika također je zabilježen pad srednje vrijednosti izlučivanja glikozaminoglikana urinom od $238 \pm 17,8$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinina (\pm standardna pogreška [SE]) nakon 24 tjedna liječenja, naspram bolesnika koji su dobivali placebo. GAG rezultati su se približili normalnom rasponu za tu dob u grupi liječenoj lijekom Naglazyme.

U dodatnoj randomiziranoj studiji faze 4 s dvije doze, četiri MPS VI bolesnika mlađih od jedne godine života bili su liječeni s dozama 1 ili 2 mg/kg/tjedan tijekom 53 do 153 tjedna.

Iako limitirani malim brojem uključenih bolesnika, zaključci koji su se mogli izvući iz ove studije bili su sljedeći:

Liječenje lijekom Naglazyme pokazalo je poboljšanje odnosno nije bilo pogoršanja dismorfije lica. Nije preveniralo progresiju displazije kostiju i razvoj hernija i nije spriječilo razvoj zamućenja rožnice. Brzina rasta ostala je normalna tijekom ovog ograničenog praćenja. Poboljšanje sluha zabilježeno je na barem jednom uhu kod svih četiri bolesnika. Razina GAG u urinu smanjila se za više od 70 %, što je u skladu s rezultatima kod starijih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika galsulfaze je bila procjenjivana kod 13 bolesnika sa MPS VI koji su dobivali 1 mg/kg galsulfaze tijekom 4 sata infuzije. Nakon 24 tjedna liječenja srednja (\pm standardna devijacija [SD]) maksimalna koncentracija plazme (C_{max}) je bila $2,357 (\pm 1,560)$ ng/ml i srednja (\pm SD) površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC_{0-t}) je bila $5,860 (\pm 4,184)$ h \pm ng/ml. Srednji (\pm SD) volumen distribucije (V_z) je bio $316 (\pm 752)$ ml/kg i srednji (\pm SD) klirens plazme (CL) je bio $7,9 (\pm 14,7)$ ml/min/kg. Srednje (\pm SD) poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) je bilo $22,8 (\pm 10,7)$ minuta u 24 tjednu.

Farmakokinetički parametri bolesnika u fazi 1 su ostali stabilni tijekom dužeg vremena (kroz barem 194 tjedna).

Galsulfaza je protein i očekuje se da će se metabolički razgraditi putem peptidne hidrolize. Dosljedno tome, oštećenje jetre ne bi trebalo imati utjecaj na farmakokinetiku galsulfaze na klinički značajan način. Bubrežna eliminacija galsulfaze se smatra manje značajnim putem klirensa (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jedne doze, toksičnosti ponovljene doze ili na opći reproduktivni stadij i na razvoj embrija i fetusa kod štakora i kunića. Peri- i post-natalna toksičnost nije bila istražena.

Ne očekuje se genotoksičan i karcinogeni potencijal.

Uzrok kliničke važnosti toksičnog oštećenja jetre (hiperplazija žučnog kanala / periportalna upala) viđenog kod klinički relevantnih doza u studiji toksičnosti ponovljene doze u majmuna, nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice: 3 godine.

Razrijeđene otopine: Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je do 4 dana na sobnoj temperaturi (23°C - 27°C).

Sa stajališta mikrobiološke sigurnosti, Naglazyme se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika i normalno ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri 2°C - 8°C, nakon kojih slijedi do 24 sata na sobnoj temperaturi (23°C - 27°C) tijekom primjene lijeka.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica (staklo tip I) sa čepom (silikonizirana klorobutilna guma) i zaštitnim zatvaračem (aluminij) sa „flip-off“ kapičicom (polipropilen).

Veličina pakiranja: 1 i 6 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Svaka bočica lijeka Naglazyme je namijenjena samo za jednokratnu upotrebu. Koncentrat za otopinu za infuziju mora biti aseptičkom tehnikom razrijeđen s 0,9% otopinom natrijeva klorida (9 mg/ml) za infuziju. Preporuča se razrijeđenu otopinu lijeka Naglazyme dati bolesnicima pomoću infuzijskog seta opremljenog s 0,2 µm „in-line“ filtrom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema infuzije lijeka Naglazyme (mora se koristiti aseptička tehnika)

Mora se odrediti broj bočica koje treba razrijediti na temelju individualne težine bolesnika te ih izvaditi iz hladnjaka otprilike 20 minuta prije, kako bi im se omogućilo da dostignu sobnu temperaturu.

Prije razrjeđivanja, potrebno je pregledati svaku bočicu, sadrži li čestice i je li promijenila boju. Bistra do lagano opalescentna i bezbojna do blijedo žuta otopina ne smije sadržavati vidljive čestice.

Iz infuzijske vrećice od 250 ml mora se izvući i odstraniti volumen 0,9% otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za infuziju jednak ukupnom volumenu lijeka Naglazyme koji će biti dodan. Za bolesnike koji su osjetljivi na volumno preopterećenje tekućinom i imaju manje od 20 kg treba koristiti infuzijske vrećice od 100 ml; u tom slučaju brzina infuzije (ml/min) mora se smanjiti tako da ukupno trajanje ne bude manje od 4 sata. Kada se koriste vrećice od 100 ml, volumen lijeka Naglazyme se može dodati direktno u infuzijsku vrećicu.

Volumen lijeka Naglazyme se polako dodaje u 0,9% otopinu natrijeva klorida (9 mg/ml) za infuziju.

Otopinu treba nježno promiješati prije infuzije.

Otopinu treba prije primjene vizualno provjeriti sadrži li čestice. Smiju se koristiti samo bistre i bezbojne otopine bez vidljivih čestica.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. siječnja 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. siječnja 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/YYYY

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA
U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

BioMarin Pharmaceutical Inc.
46 Galli Drive, Novato, CA 94949
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
galsulfaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 1 mg galsulfaze. Jedna bočica s 5 ml sadrži 5 mg galsulfaze.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
polisorbat 80
voda za injekcije
Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica s koncentratom za otopinu za infuziju
6 bočica s koncentratom za otopinu za infuziju
5 mg/5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN DOHVATA I POGLEDA DJECE

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Samo za jednokratnu primjenu
Neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/324/001 1 bočica
EU/1/05/324/002 6 bočica

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Prozirna BOČICA tipa 1 od 5 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
galsulfaza
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

5 mg/5 ml

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju galsulfaza

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ovaj lijek i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati ovaj lijek
3. Kako se ovaj lijek daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ovaj lijek
6. Sadržaj pakiranja i dodatne informacije

1. Što je ovaj lijek i za što se koristi

Naglazyme se koristi za liječenje bolesnika s MPS VI (Mukopolisaharidoza VI).

Osobe oboljele od MPS VI bolesti imaju ili nisku razinu ili nemaju enzim koji se naziva N-acetilgalaktozamin 4-sulfataza koji razgrađuje određene tvari (glikozaminoglikane) u tijelu. Posljedično tome, te se tvari ne razgrađuju i metaboliziraju u tijelu kao što bi trebalo. Umjesto toga, nakupljaju se u mnogim tkivima u tijelu što uzrokuje simptome MPS VI.

Kako ovaj lijek djeluje

Ovaj lijek sadrži rekombinirani enzim koji se naziva galsulfaza. On može zamijeniti prirodni enzim koji nedostaje u bolesnika s MPS VI. Pokazalo se da liječenje poboljšava sposobnost hodanja i penjanja po stepenicama, te da snižava razinu glikozaminoglikana u tijelu. Ovaj lijek može poboljšati simptome MPS VI bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primati ovaj lijek

Ne smijete uzimati ovaj lijek

- ako ste imali tešku ili po život opasnu alergijsku reakciju (reakciju preosjetljivosti) na galsulfazu ili neki drugi sastojak lijeka Naglazyme i ponovna primjena lijeka Naglazyme nije bila uspješna.

Upozorenja i mjere opreza

- Ako budete liječeni lijekom Naglazyme, možete razviti reakciju na infuziju. Reakcija na infuziju je svaka nuspojava koja se javlja tijekom infuzije ili do kraja dana kada ste primili infuziju (vidjeti dio 4 'Moguće nuspojave'). Kada osjetite takvu reakciju, **trebate odmah kontaktirati Vašeg liječnika.**
- Ako dođe do alergijske reakcije liječnik može usporiti ili zaustaviti infuziju. Liječnik Vam također može dati dodatne lijekove za liječenje alergijske reakcije.
- Ako imate vrućicu, ili ako imate problema s disanjem, prije nego Vam da ovaj lijek, razgovarajte s Vašim liječnikom o odgodi infuzije Naglazyme.

- Ako imate postojeću bolest srca, obavezno obavijestite svog liječnika o tome, i to u bilo kojem trenutku tijekom liječenja lijekom Naglazyme. On će možda prilagoditi Vašu infuziju na temelju te informacije.
- Ovaj lijek nije ispitivan na bolesnicima koji imaju problema s bubrezima ili jetrom. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate zatajenje funkcije bubrega ili jetre.
- Obratite se svom liječniku ako osjetite bol u mišićima, obamrlost u rukama ili nogama, ili bilo kakve probleme s crijevima ili mokraćnim mjehurom, jer oni mogu biti uzrokovani pritiskom na Vašu leđnu moždinu.

Drugi lijekovi i Naglazyme

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Trudnoća i dojenje

Naglazyme se ne smije davati tijekom trudnoće osim ako to nije neophodno. Pitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet prije uzimanja bilo kojeg lijeka. Nije poznato izlučuje li se galsulfaza u majčinom mlijeku, stoga treba prestati s dojenjem tijekom liječenja lijekom Naglazyme. Pitajte Vašeg liječnika ili ljekarnika za savjet prije uzimanja bilo kakvog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije bilo obavljenih studija učinaka na sposobnost vožnje i upravljanja strojevima

Ovaj lijek sadrži natrij

Jedna bočica od 5 ml sadrži 0,8 mmol (18,4 mg) natrija i daje se u otopini natrijevog klorida 9 mg/ml za injekciju. To treba uzeti u obzir kod bolesnika koji su na kontroliranom unosu natrija.

3. Kako se ovaj lijek daje

Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vam dati Naglazyme.

Doza koju ćete primiti temelji se na Vašoj tjelesnoj težini. Preporučena doza je 1 mg/kg tjelesne težine primijenjeno jednom tjedno intravenski kroz infuziju (u obliku intravenske infuzije). Svaka infuzija će trajati otprilike 4 sata. Prvi sat će brzina infuzije biti polagana (otprilike 2,5 % ukupne otopine), a preostala količina (otprilike 97,5%) se unosi tijekom preostala 3 sata.

Ako ste primili više lijeka Naglazyme nego što se trebali

Naglazyme se primjenjuje pod nadzorom medicinske sestre ili liječnika. Ona ili on će provjeriti da li je bila primijenjena odgovarajuća doza i po potrebi će reagirati.

Ako ste zaboravili uzeti ovaj lijek

Ako ste propustili infuziju Naglazyme, kontaktirajte svog liječnika. Ako imate daljnjih pitanja o korištenju ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se neće javiti kod svakoga.

Nuspojave su uglavnom zabilježene tijekom primjene lijeka ili kratko nakon primjene lijeka, to su takozvane reakcije na infuziju. Najozbiljnije nuspojave bile su otečeno lice i vrućica (vrlo često); produljeni razmaci između izdisaja, poteškoće u disanju, astma i koprivnjača (često); te oticanje jezika i grla, i ozbiljne alergijske reakcije na ovaj lijek (nepoznata učestalost).

Ako iskusite neku od ovih reakcija, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Možda ćete trebati dobiti dodatne lijekove da bi se spriječila alergijska reakcija (kao na primjer antihistaminike i/ili kortikosteroide) ili da bi se smanjila vrućica (antipiretike).

Najčešći simptomi reakcija na infuziju uključuju vrućicu, zimicu, osip, koprivnjaču i nedostatak zraka.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba):

- Grlobolja
- Gastroenteritis
- Oslabljeni refleksi
- Glavobolja
- Upala oka
- Zamućenje vida
- Oslabljeni sluh
- Visoki krvni tlak
- Začepljen nos
- Ispupčenje pupka
- Povraćanje
- Mučnina
- Svrbež
- Bol (uključujući bol u uhu, trbuhu, zglobovima, prsima)
- Opća slabost

Česte nuspojave (mogu se javiti kod 1 osobe od 10):

- Nevoljno drhtanje
- Niski krvni tlak
- Kašalj
- Piskanje
- Crvenilo kože

Druge nuspojave s nepoznatom učestalosti:

- Šok
- Trnci
- Usporeni srčani ritam
- Ubrzani srčani ritam
- Plavičasta koža
- Bljedoća kože
- Niska razina kisika u krvi
- Ubrzano disanje

Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, ili druge simptome koji nisu navedeni u ovoj uputi, odmah se obratite svom liječniku. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ovaj lijek

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici iza EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice:

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Razrijeđene otopine:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je do 4 dana na sobnoj temperaturi (23°C - 27°C).

Sa stajališta mikrobiološke sigurnosti, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika i normalno ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri 2°C - 8°C, nakon kojih slijedi do 24 sata na sobnoj temperaturi (23°C - 27°C) tijekom primjene lijeka.

Nemojte primijeniti Naglazyme ako sadrži vidljive čestice.

Lijekovi se ne smiju baciti putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i dodatne informacije

Što Naglazyme sadrži

- Djelatna tvar je galsulfaza. Jedan ml lijeka Naglazyme sadrži 1 mg galsulfaze. Jedna bočica s 5 ml sadrži 5 mg galsulfaze. Galsulfaza je rekombinantna ljudska N-acetilgalaktozamin 4-sulfataza proizvedena na genetski modificiranim stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).
- Drugi sastojci su: natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

Kako Naglazyme izgleda i sadržaj pakiranja

Naglazyme je dostupan kao koncentrat za otopinu za infuziju. Bistar do lagano opalescentan i bezbojan do blijedo žut koncentrat ne smije sadržavati vidljive čestice. Otopina se mora dodatno razrijediti prije infuzije.

Veličina pakiranja: 1 i 6 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/YYYY

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Naglazyme se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj infuziji, osim onih navedenih ispod.

Svaka bočica Naglazyme je namijenjena samo za jednokratnu upotrebu. Koncentrat za otopinu za infuziju mora biti razrijeđen s otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za infuziju korištenjem aseptične tehnike. Preporučuje se razrijeđenu Naglazyme otopinu dati bolesnicima putem infuzijskog seta opremljenog s 0,2 µm in-line filtrom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema infuzije Naglazyme (mora se koristiti aseptična tehnika)

Mora se odrediti broj bočica koje treba razrijediti na temelju individualne težine bolesnika te ih izvaditi iz hladnjaka otprilike 20 minuta prije, kako bi im se dozvolilo da dostignu sobnu temperaturu.

Prije razrjeđivanja, svaka bočica mora biti provjerena da li u njoj ima čestica i da li se boja promijenila. Bistra do lagano svjetlacava i bezbojna do blijedo žuta otopina ne smije imati vidljive čestice u sebi.

Iz infuzijske vrećice od 250 ml mora biti odstranjena količina otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za infuziju jednaka ukupnoj količini lijeka Naglazyme koji će biti dodan. Treba koristiti infuzijske vrećice od 100 ml za bolesnike koji su podložni volumnom preopterećenju i za one koji imaju manje od 20 kg; u tom slučaju brzina infuzije (ml/min) mora biti smanjena tako da ukupno

trajanje ne bude manje od 4 sata. Kada se koriste vrećice od 100 ml, količina lijeka Naglazyme se može dodati direktno u infuzijsku vrećicu.

Volumen lijeka Naglazyme se polako dodaje u otopinu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za infuziju.

Otopinu treba nježno promiješati prije infuzije.

Otopinu treba vizualno provjeriti da li u njoj ima čestica prije uporabe. Smiju se koristiti samo bistre i bezbojne otopine bez vidljivih čestica.