PIELIKUMS I

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Naglazyme 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma satur 1 mg galsulfāzi (*galsulfase*). Viens 5 ml flakons satur 5 mg galsulfāzi (galsulfase).

Galsulfāze ir cilvēka enzīma N-acetilgalaktozamīna 4-sulfatāzes rekombinants, kas tiek iegūts, izmantojot DNS rekombinanto tehnoloģiju, strādājot ar zīdītājdzīvnieka, Ķīnas kāmja olnīcas (ĶKO) šūnu kultūru.

Palīgvielas

Katrs 5 ml flakons satur 0,8 mmol (18,4 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
Caurspīdīgs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz bāli dzeltenam šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Naglazyme indicēts ilgstošai enzīmu aizstājējterapijai, pacientiem ar apstiprinātu diagnozi - mukopolisaharidoze VI (MPS VI; N-acetilgalaktozamīna 4-sulfatāzes nepietiekamība; Maroto-Lami sindroms) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Visu lizosomālo ģenētisko traucējumu gadījumos, sevišķi svarigi (īpaši smagu formu gadījumos) ir maksimāli ātri uzsākt ārstēšanu, pirms neatgriezeniskas slimības klīniskās manifestācijas.

Ārstēšanu ar Naglazyme nepieciešams veikt ārsta uzraudzībā ar pieredzi pacientu ar MPS VI vai citu iedzimtu vielmaiņas slimību ārstēšanā. Ārstēšanu ar Naglazyme nepieciešams veikt atbilstošā ārstniecības iestādē, kura aprīkota ar nepieciešamo aparatūru neatliekamās palīdzības sniegšanai.

<u>Devas</u>

Galsulfase ieteicamie devas režīmi ir 1 mg/kg ķermeņa masas intravenozu infūziju veidā, ievadot 4 stundu laikā vienreiz nedēļā.

<u>Īpašas populācijas</u>

Gados vecāki cilvēki
Naglazyme drošums un efektivitāte pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, nav noteikta un nav alternatīva devu režīma, kas būtu ieteicams šiem pacientiem.

Nieru un aknu mazspēja

Naglazyme drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru vai aknu mazspēju nav noteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu) un nav alternatīva devu režīma, kas būtu ieteicams šiem pacientiem.

Pediatriskā populācija
Nav pierādījumu par devas pielāgošanu, lietojot Naglazyme pediatriskajā populācijā. Pašreiz pieejamie dati aprakstīti 5.1. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Sākotnējais infūziju ātrums jāuzstāda tā, lai aptuveni 2,5% no kopējā šķīduma tiktu ievadīti infūzijas veidā, pirmajā stundā, pārējo infūzijas apjomu (apmēram 97,5%) jāievada nākamo 3 stundu laikā.

Nepieciešams apsvērt 100 ml infūziju maisiņu lietošanu pacientiem, kuriem ir pastiprināta jutība pret šķidruma pārslodzi organismā un kuri sver mazāk par 20 kg; šādā gadījumā infūzijas ātrums (ml/min) jāsamazina, lai kopējais infūzijas ilgums nepārsniedz 4 stundas.

Informāciju par sākotnējo sagatavošanu skatīt 4.4. apakšpunktā un detalizētāku informāciju skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Smaga vai dzīvību apdraudoša paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, ja paaugstinātā jutība nav kontrolējama.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Rīcība traucētas elpceļu caurlaidības gadījumā

Jāievēro piesardzība, ārstējot un kontrolējot pacientus ar elpceļu bojājumiem, ierobežojot lietošanu vai nodrošinot rūpīgu antihistamīna un citu sedatīvu zāļu lietošanas kontroli. Jāapsver iespēja par pozitīvu spiedienu elpceļos miega laikā, kā arī, ja nepieciešams, potenciālu traheostomiju.

Pacientiem ar drudzi vai elpceļu slimību, iespējams, būs nepieciešams atlikt Naglazyme infūziju.

Rīcība infūzijas izraisīto reakciju gadījumā

Ar Naglazyme ārstētiem pacientiem novērotas ar infūziju saistītas reakcijas (IAR), definētas kā nevēlamas reakcijas, kuras novērojamas infūzijas laikā vai līdz infūzijas dienas beigām.

Pamatojoties uz Naglazyme klīniskiem pētījumiem, tika konstatēts, ka 4-8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas pacientu lielākai daļai veidojas IgG antivielas pret galsulfāzi. Naglazyme klīnisko pētījumu laikā ar infūziju saistītās reakcijas (IAR) parasti bija kontrolējamas infūziju pārtraucot, vai arī palēninot tās ātrumu un ārstējot ar antihistamīna līdzekļiem un/vai pretdrudža līdzekļiem (paraceptamolu), tādā veidā dodot iespēju turpināt pacienta ārstēšanu.

Sakarā ar to, ka nav lielas pieredzes ārstēšanas atsākšanā pēc ilgstošas pārtraukuma, jāievēro piesardzība, ņemot vērā teorētiski paaugstināto hipersensitivitātes reakciju risku.

Nozīmējot Naglazyme, ieteicams pacientam veikt premedikāciju (antihistamīna līdzekļi ar vai bez pretdrudža līdzekļiem) aptuveni 30-60 minūtes pirms infūzijas sākuma, lai samazinātu IARs iespējamību.

Vieglu vai mērenu ar infūziju saistīto reakciju (IARs) gadījumos, jāapsver ārstēšana ar antihistamīna līdzekļiem un paracetamolu un/vai infūzijas ātruma samazināšana uz pusi, salīdzinājumā ar ātrumu pie kura tika novērota reakcija.

Vienas smagas ar infūziju saistītas reakcijas (IARs) gadījumā infūzija jāpārtrauc līdz simptomu izzušanai, apsverot ārstēšanas iespēju ar antihistamīna līdzekļiem vai paraceptamolu. Infūzija var tikt atsākta ar ātrumu, samazinātu par 50%-25%, attiecībā pret ātrumu, pie kura tika novērota reakcija.

Periodisku, mērenu ar infūziju saistītu reakciju (IAR) gadījumos vai veicot atkārtotu ievadīšanu pēc vienas, smagas, ar infūziju saistītas reakcijas (IAR), jāapsver pacienta iepriekšēja sagatavošana (antihistamīna līdzekļi un paracetamols un/vai kortikosteroīdi) un infūzijas ātruma samazināšana par 50%-25%, salīdzinot ar ātrumu, pie kura tika novērota iepriekšējā reakcija.

Tāpat kā jebkuram intravenozi ievadāmam olbaltumvielas saturošām zālem, iespējamas smagas alerģiska tipa hipersensitivitātes reakcijas. Šādu reakciju gadījumos, ieteicama nekavējoša Naglazyme ievadīšanas pārtraukšana un atbilstošas ārstēšanas uzsākšana. Jāievēro spēkā esošie neatliekamās palīdzības sniegšanas medicīniskie standarti. Pacientiem, kuriem tika novērotas alerģiskas reakcijas Naglazyme infūzijas laikā, jāievēro piesardzība, veicot atkārtotu ievadīšanu, infūzija jāveic atbilstoši apmācītam personālam un infūzijas laikā jābūt pieejamam reanimācijas aprīkojumam (ieskaitot epinefrīnu). Atkārtota ievadīšana kontrindicēta, ja ir smaga vai potenciāli dzīvību apdraudoša, nekontrolējama hipersensitivitāte. Skatīt arī 4.3. apakšpunktu.

Muguras vai kakla daļas smadzeņu kompresija

Muguras/kakla daļas smadzeņu kompresija (MKK), kā rezultātā rodas mielopātija, ir zināma un smaga MPS VI komplikācija. Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par Naglazyme ārstētiem pacientiem, kuriem parādījās vai pasliktinājās MKK un bija nepieciešama dekompresijas ķirurģija. Pacientus jānovēro, vai tiem nerodas muguras/kakla daļas smadzeņu kompresijas pazīmes un simptomi (ieskaitot muguras sāpes, paralīzi ekstremitātēs zem kompresijas līmeņa, urīna un fēču nesaturēšana) un jāsniedz atbilstoša klīniskā aprūpe.

Akūtas kardiorespiratoras mazspējas risks

Jāievēro piesardzība, veicot ārstēšanu ar Naglazyme pacientiem, kuriem ir pastiprināta jutība pret šķidruma pārslodzi organismā; piemēram, pacientiem, kuri sver 20 kg un mazāk, pacientiem ar akūtu elpceļu saslimšanu, vai pacientiem ar sirds un/vai elpošanas funkcijas traucējumiem, jo var rasties sastrēguma sirds mazspēja. Naglazyme infūziju laikā jābūt pieejamai nepieciešamai medicīniskai palīdzībai un novērošanas iespējām, un atsevišķiem pacientiem var būt nepieciešams ilgāks novērošanas laiks, kuram jābūt balstītam uz katra pacienta individuālajām vajadzībām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Imūnsistēmas mediētas reakcijas

Lietojot Naglazyme, tika novērotas III tipa imūno kompleksu mediētas reakcijas, tostarp membranozs glomerulonefrīts. Ja rodas imūnsistēmas mediētas reakcijas, jāapsver Naglazyme ievadīšanas pārtraukšana un atbilstošas ārstēšanas uzsākšana. Jāapsver atkārtotas Naglazyme ievadīšanas pēc imunsistēmas mediētas reakcijas riski un ieguvumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nātrija ierobežots uzturs

Šīs zāles satur 0,8 mmol (18,4 mg) nātrija vienā flakonā un tās ievada ar nātrija hlorīda 9 mg/ml injekciju šķīdumu (skatīt 6.6. apakšpunktu). Tas jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Klīniskie dati par Naglazyme lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu). Naglazyme grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Barošana ar krūti
Nav zināms, vai galsulfāze izdalās ar mates pienu, līdz ar to, ārstēšanas laikā ar Naglazyme barošanu ar krūti nepieciešams pārtraukt.

Fertilitāte
Veikti reproduktivitātes pētījumi žurkām un trušiem, lietojot devas līdz 3 mg/kg/dienā, un nav atklāti pierādījumi par kaitējumu auglībai vai kaitējumu embrijam vai auglim Naglazyme lietošanas dēļ.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transport līdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nelielā pacientu skaita dēļ klīniskajos pētījumos dati par Naglazyme izraisītajām nevēlamajām blakusparādībām (AEs) tika apkopoti un analizēti vienā klīnisko pētījumu drošuma analīzē.

Visiem ar NAGLAZYME (59/59) ārstētajiem pacientiem tika ziņots vismaz par vienu nevēlamo blakusparādību (AE). Lielākai daļai (42/59; 71%) pacientu tika novērota vismaz viena nevēlamā blakusparādība (ADR). Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības bija drudzis, izsitumi, nieze, nātrene, aukstuma sajūta/drebuļi, slikta dūša, galvassāpes, sāpes vēderā, vemšana un aizdusa. Nopietnas nevēlamās blakusparādības bija balsenes tūska, elpošanas apstāšanās, drudzis, nātrene, elpošanas nepietiekamība, angioneirotiska tūska, astma un anafilaktoīdās reakcijas.

Infūzijas reakcijas, definētas kā Naglazyme infūzijas laikā vai infūzijas dienā līdz dienas beigām novērotās nevēlamās blakusparādības, tika konstatētas 33 (56%) no 59 ar Naglazyme ārstētiem pacientiem piecos klīniskos pētījumos. Infūzijas reakcijas tika konstatētas, sākot no 1. un līdz pat 146. ārstēšanas ar Naglazyme nedēļai, tās tika novērotas multiplo infūziju laikā, tomēr ne vienmēr sekojošajās nedēļās. Ļoti bieži sastopamie šo infūzijas reakciju izraisītie simptomi bija drudzis, aukstuma sajūta/drebuļi, izsitumi, nātrene un aizdusa. Bieži sastopamās infūzijas reakcijas bija nieze, vemšana, sāpes vēderā, slikta dūša, hipertensija, galvassāpes, sāpes krūtīs, eritēma, klepus, hipotensija, engioneirotiskā tūska, elpošanas nepietiekamība, trīce, konjunktivīts, savārgums, bronhu spazmas un artralģija.

Nevēlamās reakcijas uzskaitītas 1. tabulā, kur tās sakārtotas, atbilstoši orgānu sistēmām.

Reakcijas uzskaitītas, izmantojot MedRA novērtējuma kritērijus. Ļoti bieži sastopamo reakciju biežums ir ≥1/10. Bieži sastopamo reakciju biežums ir ≥1/100 līdz <1/10. Nelielās pacientu populācijas dēļ, vienam pacientam konstatētās nevēlamās blakusparādības tika klasificētas kā biežas.

Katrā sastopamības biežuma grupā, nevēlamās reakcijas sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības tika ietvertas biežuma kategorijā „nav zināmi".

Kopumā, visu klīnisko pētījumu laikā tika arī novērots viens miega apnojas gadījums.

1. Tabula. Naglazyme izraisīto nevēlamo blakusparādību biežums

MedDRA (Medikamentu regulējošo jautājumu medicīniskā vārdnīca) orgānu sistēmas klase	MedDRA (Medikamentu regulējošo jautājumu medicīniskā vārdnīca) izvirzītais termins	Biežums
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilakse, šoks	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	Faringīts[1], gastroenterīts[1]	Ļoti bieži sastopamas
Nervu sistēmas traucējumi	Arefleksija[1], galvassāpes	Ļoti bieži sastopamas
	Trīce	Bieži
	Parestēzija	Nav zināmi
Acu bojājumi	Konjunktivīts[1], radzenes apduļķošanās[1]	Ļoti bieži sastopamas
Sirds funkcijas traucējumi	Bradikardija, tahikardija, cianoze	Nav zināmi
Ausu un labirinta bojājumi	Ausu sāpes[1], dzirdes traucējumi[1]	Ļoti bieži sastopamas
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija[1]	Ļoti bieži sastopamas
	Hipotensija	Bieži
	Bālums	Nav zināmi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa[1], deguna aizlikums[1]	Ļoti bieži sastopamas
	Apnoja[1], klepus, elpošanas nepietiekamība, astma, bronhu spazmas	Bieži
	Balsenes tūska, hipoksija, paātrināta elpošana	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā[1], nabas trūce[1], vemšana, slikta dūša	Ļoti bieži sastopamas
Ādas un zemādas audu bojājumi	Angioedēma[1], izsitumi[1], nātrene, nieze	Ļoti bieži
	Eritēma	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes[1], sāpes krūtīs[1], drebuļi[1], savārgums[1], drudzis	Ļoti bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Locītavu sāpes	Ļoti bieži sastopamas

[1]Biežāk ziņotās reakcijas placebo kontrolētā pētījuma grupā, kur tika izmantota aktīvā viela, nekā placebo grupā, biežums noteikts 39 pacientiem maskētā, 3. fāzes pētījumā.
Citas nevēlamās blakusparādības tika ziņotas 59 ar Naglazyme ārstētiem pacientiem piecos klīniskos pētījumos.
Nezināma biežuma reakcijas tika ziņotas pēcreģistrācijas periodā.

Četriem pacientiem, kuri bija jaunāki par 1 gadu, lielākas devas (2 mg/kg/nedēļā) lietošanas drošuma profilā nevēroja klīniski nozīmīgas atšķirības, salīdzinot ar ieteicamo devu 1 mg/kg/nedēļā, un tas atbilda Naglazyme drošuma profilam gados vecākiem bērniem.

Imunogenitāte

No 59 ar Naglazyme ārstētiem pacientiem klīniskos pētījumos,54 tika pārbaudīt uz IgG antivielu klātbūtni. 53 no 54 pacientiem (98%), bija pozitīva IgG antivielu reakcija pret galsulfāzi.

48 pacientiem, pamatojoties uz trijos klīniskajos pētījumos iegūtajiem datiem, tika veiktas kompleksas antivielu analīzes.

Lai gan lielākai pacientu daļai, ar augstiem kopējo antivielu titriem, tika novērotas atkārtotas infūzijas reakcijas, tomēr, balstoties uz antivielu pret galsulfāzi titru, nevar prognozēt infūzijas reakcijas biežumu, kā arī to smagumu. Turklāt, antivielu veidošanās nav zemas efektivitātes prognozējošs faktors. Pacientiem ar ierobežotu atbildes reakciju, kurus vērtēja pēc pretestības pret slimību vai urīna glikozaminoglikānu (GAGs) rādītājiem, antivielu titri pret galsulfāzi parasti bija augstāki, nekā pacientiem ar labu atbildes reakciju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Daži pacienti saņēma nozīmēto Naglazyme devu ar divas reizes lielāku infūzijas ātrumu, salīdzinot ar ieteikto, bez redzamām blakusparādībām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas trakta un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, enzīmi. ATĶ kods: A16AB08.

Mukopolisaharīdu asimilēšanas traucējumus izraisa glikozaminoglikānu (GAGs) katabolismam nepieciešamo īpašo lizosomālo enzīmu trūkums. MPS VI ir heterogēns un multisistēmisks traucējums, kas raksturojas ar N-acetilgalaktozamīna 4-sulfatāzes nepietiekamību, kas ir lizosomālās hidrolāzes grupas enzīms, kas katalizē glikozaminoglikāna sulfāta daļas – dermatānsulfāta hidrolīzi. N-acetil galaktozamīna 4-sulfatāzes samazināta iedarbība vai tās trūkums izraisa dermatānsulfāta uzkrāšanos daudzu veidu šūnās un audos.

Enzīmu aizstājējterapijas pamatojums ir atjaunot pietiekamu enzīmu aktivitātes līmeni akumulētā substrāta hidrolīzei un turpmākas akumulācijas novēršanai.

Attīrīta galsulfase, cilvēka N-acetilgalaktozamīna 4-sulfatāzes rekombinants, ir glikoproteīns ar molekulmasu apmēram 56 kD. Galsulfasi veido 495 aminoskābes pēc to N-gala atšķelšanās. Molekula satur 6 N - saistītās oligosaharīda modifikācijas vietas. Pēc intravenozās ievadīšanas, galsulfase tiek ātri izdalīta no cirkulācijas un šūnas to uzkrāj lizosomās, visticamāk, caur mannozes-6 fosfāta receptoriem.

Ar Naglazyme tika veikti trīs klīniski pētījumi, vērsti uz MPS VI sistēmisko manifestāciju novērtējumu - t.i., novērtējot izturību, locītavu kustīgumu, locītavu sāpes un stīvumu, augšējo elpceļu obstrukciju, roku veiklību un redzes asumu.

Naglazyme efektivitāte tika noteikta randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā, kurā piedalījās 39 MPS VI pacienti, vecuma robežās no 5 līdz 29 gadiem. Lielākā daļa pacientu bija neliela auguma, ar pavājinātu izturību, un skeleta-muskuļu sistēmas bojājuma simptomiem. Pētījumā tika iesaistīti pacienti, kuri sākotnēji spēja noiet vairāk par 5 metriem (m), bet mazāk par 250 m 6 minūšu laikā, 12 minūšu ilgajā iešanas testā, vai mazāk kā 400 m 12 minūšu laikā.

Pacienti katru nedēļu, kopumā 24 nedēļas, saņēma vai nu 1 mg/kg galsulfase, vai arī placebo. Par primārās efektivitātes rezultātu tika uzskatīts 12 minūšu laikā noieto metru skaits 24. nedēļā, salīdzinot

ar sākotnēji noieto metru skaitu. Sekundārais efektivitātes rezultāts bija kāpšanas ātrums pa kāpnēm triju minūšu laikā un glikozaminoglikāna izdalīšanās ar urīnu preparātu lietojušajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo 24. nedēļā. Trīsdesmit astoņi pacienti sekojoši tika iesaistīti atklātā, paplašinātā pētījumā, kurā viņi katru nedēļu saņēma galsulfase devu 1 mg/kg.

Pēc 24 terapijas nedēļām, Naglazyme saņēmušie pacienti parādīja 92 ± 40 m uzlabojumu 12 minūšu laikā noietajā attālumā, attiecībā pret placebo saņēmušajiem pacientiem (p = 0.025). Zāļu saņēmušo pacientu uzlabojums bija 5,7 pakāpieni/minūtē, 3 minūšu ilgā kāpšanā pa kāpnēm, salīdzinot ar placebo saņēmušiem pacientiem. Ārstētajiem pacientiem arī tika novērota vidēja glikozaminoglikāna izdalīšanās samazināšanās ar urīnu 238 ± 17,8 µg/mg kreatinīna (± standartkļūda [SE]) nākamo 24 ārstēšanas nedēļu laikā, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem. GAG rezultāti Naglazyme terapiju saņēmušajai grupai tuvojās normālajām vecuma robežām.

Papildu IV fāzes randomizētā divu devu līmeņa pētījumā četri MPS VI pacienti, kuri bija jaunāki par 1 gadu, saņēma 1 vai 2 mg/kg/nedēļā 53 līdz 153 nedēļas.

Kaut arī datu lietderību ierobežo ļoti neliels pētījumā iesaistīto pacientu skaits, secinājumi, kas izriet no pētījuma rezultātiem ir šādi:

Naglazyme lietošana veicināja sejas dismorfisma labošanos vai vismaz tās gadījumā nevēroja pasliktināšanos. Tā nenovērsa skeleta displāziju un trūču veidošanos, kā arī nenovērsa radzenes saduļķošanās progresiju. Šajā ierobežotajā novērošanas periodā augšanas ātrums saglabājās normāls. Visiem četriem pacientiem novēroja dzirdes uzlabošanos vismaz ar vienu ausi. Glikozaminoglikānu līmenis urīnā samazinājās par vairāk nekā 70%, kas atbilst šo zāļu lietošanas rezultātiem gados vecākiem pacientiem.

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā".

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Galsulfase farmakokinētika tika novērtēta 13 pacientiem ar MPS VI, kuri saņēma galsulfase devu 1 mg/kg; 4 stundu ilgā infūzijā. Pēc 24 ārstēšanas nedēļām vidējā (± standartnovirze [SD]) maksimālā plazmas koncentrācija (Cmax) bija 2,357 (± 1,560) ng/ml un vidējais (± SD) apvidus zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC_{0-t}) bija 5,860 (± 4,184) h × ng/ml. Vidējais (± SD) izplatības apjoms (Vz) bija 316 (± 752) ml/kg un vidējais (± SD) plazmas klīrenss (CL) bija 7.9 (± 14.7) ml/min/kg. Vidējais (± SD) eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 22.8 (± 10.7) minūtes 24. nedēļas laikā.

1. fāzes pacientu farmakokinētiskie parametri ilgstoši saglabāja savu stabilitāti (vismaz 194 nedēļu garumā).

Galsulfase ir olbaltumviela, un vielmaiņas procesā ir sagaidāma tās sašķelšanās peptīdu hidrolīzes ceļā. Rezultātā nav paredzams, ka aknu funkcijas pavājināšanās klīniski nozīmīgi ietekmētu galsulfāzes farmakokinētiskās īpašības. Galsulfase izdalīšanās caur nierēm uzskatāms par mazsvarīgāku izdalīšanās ceļu no organisma (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos, standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti (žurkām) vai embrionālo-augļa attīstību žurkām vai trušiem neliecina par īpašu risku cilvēkam. Peri- un postnatālā toksicitāte nav tikusi pētīta. Nav sagaidāma potenciāla genotoksiska un kancerogēna iedarbība.

Aknu toksicitātes klīniski nozīmīgi cēloņi (žultsvada hiperplāzija / periportālais iekaisums), novērotie klīniski nozīmīgās devās atkārtotās devas toksicitātes pētījumā pērtiķiem, nav zināmi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērtiem flakoniem: 3 gadi.

Izšķīdinātā veidā: Ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte tika pierādīta līdz 4 dienām istabas temperatūrā (23°C - 27°C).

Vadoties pēc mikrobioloģiskās drošības apsvērumiem, Naglazyme nepieciešams izlietot nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoši, tad izmantojamais lietošanas/ uzglabāšanas laiks un apstākļi ir lietotāja atbildībā, un, normālos apstākļos, tam nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām pie 2 °C - 8 °C, ar sekojošu uzglabāšanu līdz 24 stundām, istabas temperatūrā (23 °C - 27 °C), tā ievadīšanas laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 ºC - 8 ºC).

Nesasaldēt.

Atšķaidīto zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Flakoni (1. klases stikla) ar aizbāzni (silikonizētā butila vai hlorbutila gumijas) un izolāciju (alumīnija) un noņemamu vāciņu (polipropilēna).

Iepakojuma lielumi: 1 un 6 flakoni.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katrs Naglazyme flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, ievērojot aseptiku, nepieciešams atšķaidīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu. Ieteicams ievadīt atšķaidīto Naglazyme šķīdumu pacientiem, izmantojot infūzijas komplektu ar 0,2 µm iekšējo filtru.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Sagatavošanās Naglazyme infūzijai (ievērojot aseptiku)

Nepieciešamais izšķīdināšanai paredzēto flakonu skaits jānosaka atbilstoši pacienta ķermeņa masai un jāizņem no ledusskapja apmēram 20 minūtes iepriekš, lai tie sasniegtu istabas temperatūru.

Pirms atšķaidīšanas, nepieciešams pārbaudīt katru flakonu, lai konstatētu sīkās daļiņas vai krāsas izmaiņas. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam līdz viegli opalescējošam un bezkrāsainam līdz bāli dzeltenam, un tas nedrīkst saturēt ar neapbruņotu aci saskatāmas daļiņas.

Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) infūzijas šķīdums izvelkams un izlejams no 250 ml infūzijas iepakojuma, atbilstoši kopējam pievienojamā Naglazyme daudzumam. Pacientiem, kuriem iespējama šķīduma pārdozēšana un ķermeņa masa ir mazāka par 20 kg, apsverams jautājums par 100 ml infūzijas iepakojuma lietošanu; šajā gadījumā nepieciešams samazināt infūzijas ātrumu (ml/min), lai kopējais infūzijas ilgums būtu ne mazāks kā 4 stundas. Lietojot 100 ml fasējumu, nepieciešamo Naglazyme daudzumu var tieši pievienot infūzijas iepakojumam.

Izmantojamo Naglazyme tilpumu lēni pievieno nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) infūziju šķīdumam.

Pirms infūzijas, šķīdumu nepieciešams uzmanīgi samaisīt.

Šķīdumu nepieciešams vizuāli pārbaudīt, lai konstatētu vielu daļiņu klātbūtni, pirms tā lietošanas. Izmantojams tikai caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums bez redzamu daļiņu klātbūtnes.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 24.janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011. gada 26. janvāris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/YYYY

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

II PIELIKUMS

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

BioMarin Pharmaceutical Inc
46 Galli Drive, Novato, CA 94949
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

PIELIKUMS III

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Naglazyme 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Galsulfase

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs ml šķīduma satur 1 mg galsulfāzi . Viens 5 ml flakons satur 5 mg galsulfāzi.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām
Sīkāku informāciju skatīt zāļu lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
6 flakoni koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai
5 mg/5 ml

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Tikai vienreizējai lietošanai
Jebkādu neizmantotā šķīduma daļu nepieciešams iznīcināt

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/324/001 1 flakons
EU/1/05/324/002 6 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

Caurspīdīgs 1,5 ml FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Naglazyme-1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Galsulfase
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 mg/5 ml

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Naglazyme 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Galsulfase

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:
1. Kas ir šīs zāles un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms šo zāļu ievadīšanas
3. Kā ievadīt šīs zāles
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt šīs zāles
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir šīs zāles un kādam nolūkam tās lieto

Naglazyme ir paredzēts MPS VI (mukopolisaharidoze VI) pacientu ārstēšanai.

MPS VI pacientiem pilnībā vai daļēji trūkst enzīms N-acetilgalaktozamīna 4-sulfatāze, kas šķeļ organismā īpašas vielas (glikozaminoglikānus). Enzīma trūkuma dēļ šīs vielas netiek sašķeltas un ir traucēta to normālā vielmaiņa organismā. Notiek šo vielu uzkrāšanās organismā dažādos audos, kas izsauc MPS VI simptomus.

Kā šīs zāles darbojas

Šīs zāles satur rekombinantu enzīmu, ko sauc par galsulfāzi. Ar to iespējams aizvietot dabīgo enzīmu, kura trūkumu vēro pacientiem ar MPS VI. Ir pierādīts, ka ārstēšana uzlabo iešanas un kāpņu kāpšanas spējas un samazina glikozaminoglikānu līmeni organismā. Šīs zāles var uzlabot MPS VI simptomus.

2. Kas jāzina pirms šo zāļu ievadīšanas

Jūs nedrīkstat saņemt šīs zāles šādos gadījumos
- Ja Jums bijusi smaga vai dzīvībai bīstama alerģiska (paaugstinātas jutības) reakcija pret galsulfāzi vai kādu citu Naglazyme sastāvdaļu un atkārtota zāļu ievadīšana ir bijusi nesekmīga.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
- Lietojot Naglazyme, var novērot infūzijas izraisītas reakcijas. Par infūzijas reakciju dēvē jebkuru blakusparādību, kas vērojama infūzijas laikā un līdz infūzijas dienas beigām (skatīt punktu 4 „Iespējamās blakusparādības”. Novērojot šādu reakciju, **nepieciešams nekavējoties sazināties ar savu ārstu**.
- Ja Jums rodas alerģiska reakcija, ārsts var palēnināt vai pārtraukt infūziju. Iespējams, ārsts Jums arī iedos papildu zāles alerģiskās reakcijas mazināšanai.Ja Jums rodas drudzis vai apgrūtināta elpošana, jāapspriežas ar savu ārstu par Naglazyme infūzijas atlikšanu.
- Ja Jums ir sirds slimība, lūdzu, informējiet par to savu ārstu laikā, kad tiekat ārstēts ar Naglazyme. Ārsts var pielāgot Jūsu infūziju, pamatojoties uz šo informāciju.
- Šo zāļu lietošana pacientiem ar nieru vai aknu problēmām nav pētīta. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir nieru vai aknu mazspēja.
- Lūdzu konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas sāpes muskuļos, nejutīgums rokās vai kājās vai jebkādas zarnu vai urīnpūšļa problēmas, jo šos simptomus var izraisīt spiediens uz muguras smadzenēm.

Citas zāles un Naglazyme
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes..

Grūtniecība un barošana ar krūti
Naglazyme nedrīkst ievadīt grūtniecības laikā, izņemot absolūtas indikācijas. Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nav zināms, vai galsulfase izdalās ar pienu, līdz ar to, ārstēšanas laikā ar Naglazyme barošanu ar krūti nepieciešams pārtraukt. Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transporta līdzekļus un apkalpot mehānismus.

Šīs zāles satur nātriju
Katrs 5 ml flakons satur 0,8 mmol (18,4 mg) nātrija hlorīda 9 mg/ml šķīdumā injekcijām Tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro diētu ar kontrolētu nātrija daudzumu.

3. Kā ievadīt šīs zāles

Naglazyme Jums ievadīs ārsts vai medicīnas māsa.
Saņemtās devas lielums ir atkarīgs no Jūsu ķermeņa masas.
Ieteicamā deva ir 1 mg/kg ķermeņa svara reizi nedēļā intravenozi (intravenozas infūzijas veidā). Katra infūzija ilgs apmēram 4 stundas. Pirmajā stundā infūzija notiks lēni (ievadīs apmēram 2,5% no šķīduma), bet atlikušo daudzumu (apmēram 97,5%) ievadīs nākamo 3 stundu laikā.

Ja Jums ievadīts Naglazyme vairāk nekā noteikts
Naglazyme ievade notiek medicīnas māsas vai ārsta uzraudzībā. Viņš vai viņa uzraudzīs, ka tiek ievadīta pareizā deva un atbilstoši rīkosies, ja būs nepieciešams.

Ja Jūs esat aizmirsis ievadīt šīs zāles
Ja Jums ir aizmirsta Naglazyme ievadīšana, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu. Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, lai gan ne visiem tās tiks novērotas.

Nevēlamās blakusparādības galvenokārt tiek novērotas zāļu infūzijas laikā vai drīz pēc tās ("ar infūziju saistītās reakcijas"). Nopietnākās nevēlamās blakusparādības ir sejas pietūkums un drudzis (ļoti bieži); garākas nekā parasti pauzes starp elpošanām, apgrūtināta elpošana, astma un nātrene (bieži); mēles un rīkles tūska un nopietnas alerģiskas reakcijas pret šīm zālēm (biežums nav zināms).
Lūdzu, nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat jebkādu šādu reakciju. Jums var būt nepieciešamas papildus zāles alerģisku reakciju novēršanai (piemēram, antihistamīni un/vai kortikosteroīdi) vai drudža mazināšanai (pretdrudža līdzekļi).
Visbiežākie ar infūzijas reakcijām saistītie simptomi ietver drudzi, drebuļus, izsitumus, nātreni un elpas trūkumu.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties biežāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- Kakla iekaisums
- Gastroenterīts
- Vāji izteikti refleksi
- Galvassāpes
- Acs iekaisums
- Acu miglošanās
- Pavājināta dzirde
- Paaugstināts asinsspiediens
- Aizlikts deguns
- Nabas trūce
- Vemšana
- Slikta dūša
- Nieze
- Sāpes (ausī, vēderā, locītavās, krūtīs u.c.)
- Nespēks

Biežas blakusparādības (var rasties biežāk kā 10 no 100 cilvēkiem)

- Trīce
- Zems asinsspiediens
- Klepus
- Sēkšana
- Ādas apsārtums

Citas, nezināma biežuma blakusparādības

- Šoks
- Durstīšanas sajūta
- Palēnināta sirdsdarbība
- Paātrināta sirdsdarbība
- Ādas zilganums
- Ādas bālums
- Zems skābekļa līmenis asinīs
- Paātrināta elpošana

Ja Jums rodas jebkuri no šiem simptomiem vai citi simptomi, kas šajā instrukcijā nav minēti, pastāstiet ārstam. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt šīs zāles

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām , kas norādīts uz flakona pēc Der. līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērtus flakonus:
Uzglabāt ledusskapī (2 ºC - 8 ºC).

Nesasaldēt.

Atšķaidītā veidā:
Ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte tika pierādīta līdz 4 dienām ilgi, istabas temperatūrā (23°C - 27°C).

Vadoties pēc mikrobioloģiskās drošības apsvērumiem, produktu nepieciešams izlietot nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoši, tad izmantojamais uzglabāšanas laiks un apstākļi ir lietotāja atbildības ziņā, un, normālos apstākļos, tam nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām pie 2°C - 8°C, ar sekojošu uzglabāšanu līdz 24 stundām, istabas temperatūrā (23 °C - 27 °C), tā ievadīšanas laikā.

Nelietojiet Naglazyme, ja tas satur ar redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos.Vaicājiet farmaceitam kā izmest zāles, kuras vairs nelietoja. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko satur Naglazyme

- Aktīvā viela ir galsulfāze. Viens ml Naglazyme satur 1 mg galsulfāzi. Viens 5 ml flakons satur 5 mg galsulfāzi. Galsulfāze ir cilvēka enzīma N-acetilgalaktozamīna 4-sulfatāzes rekombinants, kas tiek iegūts, izmantojot gēnu inženierijas tehnoloģiju, strādājot ar Ķīnas kāmja olnīcas (ĶKO) šūnām.
- Citas sastāvdaļas ir: nātrija hlorīds, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Naglazyme ārējais izskats un iepakojums

Naglazyme tiek piegādāts koncentrāta veidā infūziju šķīduma pagatavošanai. Koncentrātam jābūt caurspīdīgam līdz viegli opalescējošam un bezkrāsainam līdz bāli dzeltenam, tas nedrīkst saturēt ar redzamas daļiņas. Pirms infūzijas, koncentrātu nepieciešams atšķaidīt.

Iepakojuma lielumi: 1 un 6 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks	**Ražotājs**
BioMarin International Limited	BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy	Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298	County Cork, P43 R298
Īrija	Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/YYYY

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMEA) mājas lapā: http://www.ema.europa.eu/. Tur ir arī saites uz citām mājas lapām par retām slimībām un to ārstēšanu.

<----------
Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas un veselības aprūpes profesionāļiem:

Naglazyme nav samaisāms ar citām zālēm vienā un tajā pašā infūzijā, izņemot turpmāk minētās.

Katrs Naglazyme flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nepieciešams atšķaidīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu, ievērojot aseptiku. Ieteicams ievadīt atšķaidīto Naglazyme šķīdumu pacientiem, izmantojot infūzijas komplektu ar 0,2 µm iekšējo filtru.

Jebkādu neizmantoto produktu vai atkritumus nepieciešams iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

Sagatavošanās Naglazyme infūzijai (ievērojot aseptiku)

Nepieciešamais atšķaidīšanai paredzēto flakonu skaits jānosaka atbilstoši pacienta ķermeņa masai, un jāizņem no ledusskapja apmēram 20 minūtes iepriekš, lai tie sasniegtu istabas temperatūru.

Pirms atšķaidīšanas, nepieciešams pārbaudīt katru flakonu, lai konstatētu sīkās daļiņas vai krāsas izmaiņas. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam līdz viegli opalescējošam un bezkrāsainam līdz bāli dzeltenam, tas nedrīkst saturēt ar neapbruņotu aci saskatāmas daļiņas.

Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) infūzijas šķīdums izvelkams un izlejams no 250 ml infūzijas iepakojuma, atbilstoši kopējam pievienojamā Naglazyme daudzumam. Pacientiem, kuriem iespējama šķīduma pārdozēšana un ķermeņa masa ir mazāka par 20 kg, apsverams jautājums par 100 ml infūzijas

iepakojuma lietošanu; šajā gadījumā nepieciešams samazināt infūzijas ātrumu (ml/min), lai kopējais infūzijas ilgums būtu ne mazāks kā 4 stundas. Lietojot 100 ml fasējumu, nepieciešamais Naglazyme tilpums var tikt pievienots tieši infūzijas iepakojumam.

Izmantojamo Naglazyme tilpumu lēni pievieno nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) infūziju šķīdumam.

Infūzijas šķīdumu nepieciešams uzmanīgi samaisīt.

Pirms lietošanas, šķīdumu nepieciešams vizuāli pārbaudīt, lai konstatētu sīku daļiņu klātbūtni. Izmantojami caurspīdīgi un bezkrāsaini šķīdumi, bez redzamu daļiņu klātbūtnes.