

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 1 mg galsulfas. En 5 ml injektionsflaska innehåller 5 mg galsulfas.

Galsulfas är en rekombinant form av humant N-acetylgalaktosamin-4-sulfatas framställd med rekombinant-DNA-teknik i en kultur av mammala CHO-celler (Chinese Hamster Ovary).

Hjälpämnen

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 0,8 mmol (18,4 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

En klar till lätt opalescent och färglös till blekgul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Naglazyme är indicerat för kronisk enzymersättningsbehandling av patienter med fastställd mukopolysackaridos typ VI (MPS VI; N-acetylgalaktosamin-4-sulfatasbrist; Maroteaux-Lamys syndrom) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Som för alla lysosomala genetiska rubbningar är det i synnerhet vid svåra former av primär betydelse att inleda behandlingen så tidigt som möjligt, innan icke-reversibla kliniska manifestationer av sjukdomen har uppstått.

Behandling med Naglazyme skall ske under övervakning av en läkare med erfarenhet av hantering av patienter med MPS VI eller andra ärftliga metaboliska sjukdomar. Naglazyme måste administreras på lämplig klinik där återupplivningsutrustning för att hantera medicinska akutsituationer finns lätt tillgänglig.

Dosering

Den rekommenderade dosregimen för galsulfas är 1 mg/kg kroppsvikt administrerat en gång per vecka som intravenös infusion under 4 timmar.

Speciella patientgrupper

Äldre

Säkerhet och effekt för Naglazyme givet till patienter äldre än 65 år har ej fastställts, och ingen alternativ dosregim kan rekommenderas till dessa patienter.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerhet och effekt för Naglazyme till patienter med njur- eller leverinsufficiens har inte utvärderats (se avsnitt 5.2), och ingen alternativ dosregim kan rekommenderas till dessa patienter.

Pediatrik population

Det finns inga evidens för att några speciella överväganden bör göras när Naglazyme ges till den pediatrika populationen. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1.

Administreringsätt

Den initiala infusionshastigheten justeras så att cirka 2,5% av den totala lösningen infunderas under den första timmen, och den resterande volymen (cirka 97,5%) infunderas under de följande tre timmarna.

Infusionspåsar på 100 ml bör övervägas för patienter med risk för vätskeöverbelastning och vikt under 20 kg; i detta fall skall infusionshastigheten (ml/min) sänkas så att varaktigheten för infusionen inte understiger 4 timmar.

Information om förbehandling finns i avsnitt 4.4 och ytterligare instruktioner i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Allvarlig eller livshotande överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne, om överkänsligheten inte kan kontrolleras.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Hantering av nedsatt luftvägsfunktion

Försiktighet måste iaktas vid hantering och behandling av patienter med nedsatt luftvägsfunktion genom att användningen av antihistaminer eller andra sederande läkemedel begränsas eller noggrant övervakas. Man bör där så är kliniskt lämpligt överväga att sätta in positivt luftvägstryck under sömnen liksom eventuellt trakeostomi.

Patienter som söker med en akut febersjukdom eller respiratorisk sjukdom kan behöva få sina Naglazyme-infusioner senarelagda.

Hantering av infusionsrelaterade reaktioner

Patienter som behandlas med Naglazyme har utvecklat infusionsrelaterade reaktioner, definierat som alla biverkningar som inträffar under själva infusionen eller efter denna, men under samma dygn (se avsnitt 4.8).

Baserat på data från kliniska prövningar av Naglazyme förväntas majoriteten av patienterna utveckla IgG-antikroppar mot galsulfas inom 4–8 veckor från det att behandlingen inletts. Vid de kliniska prövningarna av Naglazyme kunde infusionsrelaterade reaktioner i regel hanteras genom att infusionen avbröts eller fick gå långsammare, och genom att patienten (för)behandlades med antihistaminer och/eller antipyretika (paracetamol), så att patienten kunde fortsätta behandlingen.

Eftersom erfarenheten är liten av en behandling som återupptas efter ett långt uppehåll bör försiktighet iaktas på grund av den teoretiskt ökade risken för en överkänslighetsreaktion.

Vid administrering av Naglazyme rekommenderas att patienterna förbehandlas med läkemedel (antihistaminer med eller utan antipyretika) cirka 30–60 minuter före infusionen för att minimera den eventuella förekomsten av infusionsrelaterade reaktioner.

I händelse av en lindrig eller måttlig infusionsrelaterad reaktion bör behandling med antihistaminer och paracetamol övervägas och/eller en sänkning av infusionshastigheten till halva den hastighet vid vilken reaktionen inträffade.

I händelse av en enstaka allvarlig infusionsrelaterad reaktion bör infusionen avbrytas till dess symptomen avklingat och behandling med antihistaminer och paracetamol bör övervägas. Infusionen kan påbörjas på nytt med en sänkning av infusionshastigheten till 50 – 25% av den hastighet vid vilken reaktionen inträffade.

I händelse av återkommande måttliga infusionsrelaterade reaktioner eller rechallenge (återupptagen administrering) efter en enstaka allvarlig reaktion bör förbehandling (antihistaminer och paracetamol och/eller kortikosteroider) och en sänkning av infusionshastigheten till 50 – 25% av den hastighet, vid vilken den tidigare reaktionen inträffade, övervägas.

På samma sätt som för alla proteininnehållande läkemedel är allvarliga överkänslighetsreaktioner av allergityp möjliga. Skulle sådana reaktioner inträffa rekommenderas att behandlingen med Naglazyme omedelbart avbryts och att adekvat medicinsk behandling inleds. Aktuell medicinsk praxis för akutbehandling skall iaktas. Hos patienter som har fått allergiska reaktioner vid infusion med Naglazyme ska försiktighet iaktas vid återupptagen administrering, lämpligt utbildad personal och utrustning för återupplivning (inklusive adrenalin) ska finnas tillgänglig vid infusion. Svår eller potentiellt livshotande överkänslighet är en kontraindikation för återupptagen administrering, om överkänsligheten inte kan kontrolleras. Se även avsnitt 4.3.

Ryggmärgskompression

Ryggmärgskompression med resulterande myelopati är en känd och allvarlig komplikation som kan bero på MPS VI. Det har förekommit rapporter efter marknadsintroduktion om patienter som behandlats med Naglazyme hos vilka ryggmärgskompression har debuterat eller förvärrats och krävt dekompressionskirurgi. Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på ryggmärgskompression (däribland ryggsmärta, förlamning av armar och ben under nivån för kompressionen, urin- och avföringsinkontinens) och ges lämplig klinisk vård.

Risk för akut kardiorespiratorisk svikt

Försiktighet ska iaktas när Naglazyme administreras till patienter med risk för vätskeöverbelastning, till exempel patienter som väger 20 kg eller mindre, patienter med akut underliggande respiratorisk sjukdom eller patienter med nedsatt hjärt- och/eller andningsfunktion, eftersom kongestiv hjärtsvikt kan förekomma. Adekvata medicinska stöd- och övervakningsåtgärder ska finnas lätt tillgängliga under infusion med Naglazyme. Vissa patienter kan kräva längre observationstider, som ska baseras på patientens individuella behov (se avsnitt 4.2).

Immunmedierade reaktioner

Immunkomplexmedierade typ III-reaktioner, inklusive membranös glomerulonefrit, har observerats med Naglazyme. Om immunmedierade reaktioner förekommer ska man överväga att avbryta administreringen av Naglazyme och inleda adekvat medicinsk behandling. Risker och fördelar med upprepad administrering av Naglazyme efter en immunmedierad reaktion ska övervägas (se avsnitt 4.2).

Natriumbegränsad kost

Läkemedlet innehåller 0,8 mmol (18,4 mg) natrium per injektionsflaska och administreras i natriumklorid injektionsvätska, lösning 9 mg/ml (se avsnitt 6.6). Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data saknas från behandling av gravida kvinnor med Naglazyme. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet eller embryonal-/fosterutveckling (se avsnitt 5.3). Naglazyme skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är ej känt om galsulfas utsöndras i bröstmjolk. Amning skall därför avbrytas under behandling med Naglazyme.

Fertilitet

Reproduktionsstudier har genomförts på råttor och kaniner i doser på upp till 3 mg/kg/dag och har inte visat några tecken på nedsatt fertilitet eller skador på embryo eller foster orsakad av Naglazyme.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

På grund av det låga antalet patienter i kliniska prövningar har biverkningsdata från alla studier på Naglazyme slagits samman och granskats i en enda klinisk säkerhetsanalys.

Alla patienter som behandlades med NAGLAZYME (59/59) rapporterade minst en biverkning. Majoriteten (42/59; 71 %) av patienterna fick minst en biverkning. De vanligaste biverkningarna var feber, utslag, klåda, urticaria, frossbrytningar/rigor, illamående, huvudvärk, buksmärta, kräkningar och dyspné. Allvarliga biverkningar inkluderade larynxödem, apné, feber, urticaria, andnöd, angioödem, astma och anafylaktisk reaktion.

Infusionsreaktioner, definierade som biverkningar som förekommer under infusioner av Naglazyme eller fram till slutet av infusionsdagen, observerades hos 33 (56 %) av de 59 patienter som behandlades med Naglazyme i fem kliniska studier. Infusionsreaktionerna började redan vecka 1 och så sent som vecka 146 efter behandling med Naglazyme och förekom under flera infusioner men inte alltid under på varandra följande veckor. Mycket vanliga symptom vid dessa infusionsreaktioner var feber, frossbrytningar/rigor, utslag, urticaria och dyspné. Vanliga symptom vid infusionsreaktioner var klåda, kräkningar, buksmärta, illamående, hypertoni, huvudvärk, bröstsmärta, erytem, hosta, hypotoni, angioödem, andnöd, tremor, konjunktivit, sjukdomskänsla, bronkospasm och artralgi.

Biverkningarna är listade i tabell 1 fördelat på organsystemklass.

Biverkningarna listas enligt MedDRAs frekvenskonvention. Mycket vanliga biverkningar har frekvensen $\geq 1/10$. Vanliga biverkningar har frekvensen $\geq 1/100$ till $<1/10$. På grund av den lilla patientpopulationen klassificeras en biverkning hos en enda patient som vanlig.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som rapporterats under perioden efter lansering ingår i frekvenskategorin ”okänd”.

Totalt förekom ett fall av apné i alla kliniska studier.

Tabell 1: Biverkningsfrekvens med Naglazyme

Organklassificering enligt MedDRA-systemet	MedDRA-term	Frekvens
Immunsystemet	Anafylaxi, chock	Okänd
Infektioner och infestationer	Faryngit ¹ , gastroenterit ¹	Mycket vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Areflexi ¹ , huvudvärk	Mycket vanliga
	Tremor	Vanliga
	Parestesi	Okänd
Ögon	Konjunktivit ¹ , korneaopacitet ¹	Mycket vanliga
Hjärtat	Bradykardi, takykardi, cyanos	Okänd
Öron och balansorgan	Öronvärk ¹ , försämrad hörsel ¹	Mycket vanliga
Blodkärl	Hypertoni ¹	Mycket vanliga
	Hypotoni	Vanliga
	Blekhet	Okänd
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné ¹ , nästäppa ¹	Mycket vanliga
	Apné ¹ , hosta, andnöd, astma, bronkospasm	Vanliga
	Larynxödem, hypoxi, takypné	Okänd
Magtarmkanalen	Buksmärta ¹ , navelbräck ¹ , kräkningar, illamående	Mycket vanliga
Hud och subkutan vävnad	Angioödem ¹ , utslag ¹ , urticaria, klåda	Mycket vanliga
	Erytem	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta ¹ , bröstsmärta ¹ , rigor ¹ , sjukdomskänsla ¹ , feber	Mycket vanliga
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Artralgi	Mycket vanliga

¹Reaktioner som rapporterades oftare i den aktiva armen av den placebokontrollerade studien än i placeboarmen; frekvensen fastställd från 39 patienter i den blindade fas 3-studien.

Andra reaktioner med känd frekvens rapporterades från 39 patienter som behandlades med Naglazyme i alla de fem kliniska prövningarna.

Reaktioner med okänd frekvens rapporterades efter lansering.

Hos fyra patienter <1 år skilde sig den totala säkerhetsprofilen för en högre dos (2 mg/kg/vecka) inte på något kliniskt signifikant sätt från den för den rekommenderade dosen på 1 mg/kg/vecka, och var överensstämmande med säkerhetsprofilen för Naglazyme hos äldre barn.

Immunogenicitet

Av de 59 patienter som behandlades med Naglazyme i kliniska studier testades 54 patienter för IgG-antikroppar. 53 av 54 patienter (98%) var positiva med avseende på IgG-antikroppar mot galsulfas. Den kliniska betydelsen av antikroppar mot galsulfas är inte känd.

En omfattande antikropsanalys baserad på data från tre kliniska studier utfördes på 48 patienter.

Även om en större andel av patienterna med höga totala antikroppstitrar fick återkommande infusionsreaktioner kunde varken frekvens eller svårighetsgrad förutsägas baserat på titern av antigalsulfasantikropp. Utveckling av antikroppar är inte heller prediktivt för minskad effekt även om

patienter med begränsat svar i fråga om uthållighetsparametrar eller glykosaminoglykaner (GAG) i urinen tenderade att ha högre topptitrat av antigalsulfas än de med bra svar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ett flertal patienter har fått sin totala dos av Naglazyme med ungefär dubbla den rekommenderade infusionshastigheten utan några uppenbara biverkningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning – enzymer. ATC-kod: A16AB08

Inlagringssjukdomar av mukopolysackaridostyp orsakas av en brist på specifika lysosomala enzymer som krävs för katabolismen av glykosaminoglykaner (GAG). MPS VI är en heterogen och multisystemisk rubbning som kännetecknas av brist på N-acetylgalaktosamin-4-sulfatas, ett lysosomalt hydrolas som katalyserar hydrolysen av sulfatdelen av glykosaminoglykan (dermatansulfat). Sänkt eller obefintlig N-acetylgalaktosamin-4-sulfatasaktivitet får som resultat en ackumulering av dermatansulfat i många celltyper och vävnader.

Den logiska grunden för enzymsättningsbehandling är att återställa en enzymaktivitetsnivå som är tillräcklig för att hydrolysera det ackumulerade substratet och förhindra ytterligare ackumulering.

Rent galsulfas är en rekombinant form av humant N-acetylgalaktosamin-4-sulfatas och är ett glykoprotein med en molekylvikt på cirka 56 kD. Galsulfas består av 495 aminosyror efter klyvning av N-terminalen. Molekylen innehåller sex N-bundna oligosackaridmodifieringsställen. Efter intravenös infusion försvinner galsulfas snabbt från cirkulationen och tas upp av cellerna till lysosomerna, troligen via mannos-6-fosfatreceptorerna.

De tre kliniska studier som genomförts med Naglazyme var inriktade på att bedöma de systemiska manifestationerna av MPS VI, som uthållighet, led rörlighet, ledsmärta, ledstelhet, övre luftvägsobstruktion, finmotorik i händerna och synskärpa.

Säkerhet och effektivitet hos Naglazyme utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie på 39 patienter med MPS VI i åldrarna 5 till 29 år. Majoriteten av patienterna var små till växten och hade nedsatt rörlighet och muskuloskeletala symptom. Patienter som vid baslinjen kunde gå mer än 5 m men mindre än 250 m under 6 minuter i ett 12 minuters gångtest, eller mindre än 400 m under hela 12-minutersperioden, rekryterades till studien.

Patienterna fick antingen 1 mg/kg galsulfas eller placebo varje vecka i totalt 24 veckor. Primär effektendpoint var det antal meter patienten kunde gå på 12 minuter vid vecka 24 jämfört med antalet meter vid baslinjen. Sekundära effektendpointer var det antal trappsteg patienten kunde gå upp för på tre minuter och utsöndringen i urin av glykosaminoglykan hos behandlade patienter jämfört med placebo vid vecka 24. Trettioåtta patienter rekryterades därefter till en öppen fortsättningsstudie där de fick 1 mg/kg galsulfas varje vecka.

Efter 24 veckors behandling upplevde Naglazyme-behandlade patienter en förbättring med 92 ± 40 m av den sträcka de kunde gå på 12 minuter jämfört med placebobehandlade patienter ($p = 0,025$). Hos

behandlade patienter förbättrades resultatet vid 3 minuters trappgång med 5,7 trappsteg per minut jämfört med placebobehandlade patienter. Hos behandlade patienter minskade också utsöndringen i urin av glykosaminoglykan med i genomsnitt $238 \pm 17,8 \mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin (\pm standardfel [SE]) efter 24 veckors behandling jämfört med placebobehandlade patienter. GAG-resultaten närmade sig normalområdet för åldern i den Naglazyme-behandlade gruppen.

I en kompletterande randomiserad fas 4-studie med två dosnivåer, behandlades fyra MPS VI-patienter < 1 års ålder med 1 eller 2 mg/kg/vecka under 53–153 veckor.

Följande slutsatser kan dras från denna studie, även om de begränsas av det mycket låga antalet rekryterade patienter:

Behandling med Naglazyme visade sig ge förbättring, eller frånvaro av försämring, med avseende på ansiktsdysmorfism. Den förhindrade ej progression av skelettdysplasi och utveckling av bråck och förhindrade ej progression av corneagrulning. Tillväxten förblev normal under denna begränsade uppföljningsperiod. Förbättrad hörsel noterades på minst ett öra hos samtliga fyra patienter. GAG-nivåerna i urinen sjönk med mer än 70 %, vilket är överensstämmande med resultaten för äldre patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för galsulfas utvärderades hos 13 patienter med MPS VI som fick 1 mg/kg galsulfas som infusion under 4 timmar. Efter 24 veckors behandling var medelvärdet (\pm standardavvikelsen [SD]) för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) $2\ 357 (\pm 1\ 560) \text{ ng}/\text{ml}$ och medelarean (\pm SD) under plasmakoncentrations-tidskurvan (AUC_{0-t}) $5\ 860 (\pm 4\ 184) \text{ h} \times \text{ng}/\text{ml}$. Genomsnittlig (\pm SD) distributionsvolym (V_z) var $316 (\pm 752) \text{ ml}/\text{kg}$ och genomsnittlig (\pm SD) plasmaclearance (CL) var $7,9 (\pm 14,7) \text{ ml}/\text{min}/\text{kg}$. Genomsnittlig (\pm SD) eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) var $22,8 (\pm 10,7)$ minuter vid vecka 24.

Farmakokinetiska parametrar hos fas 1-patienter var stabila över tid (under minst 194 veckor).

Galsulfas är ett protein och förväntas brytas ned metaboliskt genom peptidhydrolys. Följaktligen förväntas inte en nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken hos galsulfas på något kliniskt signifikant sätt. Elimination via njurarna av galsulfas anses vara av mindre betydelse (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade ingen speciell risk för människa baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid enstaka dos, toxicitet vid upprepade doser eller på den allmänna reproduktionsförmågan eller fosterutvecklingen hos råtta eller kanin. Peri- och postnatal toxicitet har inte undersökts. Någon genotoxisk och cancerogen potential förväntas ej.

Orsaken till, eller den kliniska relevansen av, den levertoxicitet som sågs vid kliniskt relevanta doser i toxicitetsstudien med upprepade doser till apa (gallgångshyperplasi/periportal inflammation) är ej känd, men den observerades vid kliniskt relevanta doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid,
Natriumdivätefosfatmonohydrat,
Dinatriumvätefosfatheptahydrat,
Polysorbat 80,
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor: 3 år.

Spädda lösningar: Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 4 dygn i rumstemperatur (23 °C – 27 °C).

Från mikrobiologisk synpunkt bör Naglazyme användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar. Förvaringstiden bör normalt ej överstiga 24 timmar vid 2 °C - 8 °C, följt av upp till 24 timmar vid rumstemperatur (23 °C - 27 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska (typ I-glas) med propp (silikoniserat klorbutylgummi) och försegling (aluminium) med ”flip-off”-kapsyl (polypropen).

Förpackningsstorlekar: 1 och 6 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska med Naglazyme är endast avsedd för engångsbruk. Koncentratet för infusionsvätska, lösning måste spädas med natriumklorid infusionslösning 9 mg/ml (0,9%) med aseptisk teknik. Det rekommenderas att den spädda Naglazyme-lösningen administreras till patienterna med ett infusionsaggregat med ett 0,2 µm in-line-filter.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Beredning av Naglazyme-infusionen (använd aseptisk teknik)

Beräkna först, baserat på den enskilda patientens kroppsvikt, hur många injektionsflaskor som skall spädas. Ta ut dem ur kylskåpet cirka 20 minuter i förväg så att de antar rumstemperatur.

Inspektera varje flaska före spädningen så att lösningen inte innehåller några partiklar eller är missfärgad. Den skall vara klar till lätt opalescent och färglös till blekgul, och fri från synliga partiklar.

En lika stor volym natriumklorid infusionslösning 9 mg/ml (0,9%), som den totala volym Naglazyme som skall tillsättas, skall dras upp och kasseras från en infusionspåse på 250 ml. Infusionspåsar på 100 ml bör övervägas för patienter med risk för vätskeöverbelastning och vikt under 20 kg; i detta fall skall infusionshastigheten (ml/min) sänkas så att varaktigheten för infusionen inte understiger 4 timmar. När man använder 100 ml-påsar kan Naglazyme-volymer tillsättas direkt till infusionspåsen.

Naglazyme-volymer skall tillsättas långsamt till infusionslösningen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%).

Lösningen skall blandas försiktigt före infusion.

Före användning skall lösningen granskas så att den ej innehåller partikelformigt material. Endast klara och färglösa lösningar utan synliga partiklar får användas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 24 januari 2006
Datum för senaste förnyande: 26 januari 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/YYYY

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖRGODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**ASKEN****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Naglazyme 1 mg/ml
Koncentrat till infusionsvätska, lösning
Galsulfas

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml lösning innehåller 1 mg galsulfas. En 5 ml injektionsflaska innehåller 5 mg galsulfas.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid,
Natriumdivätefosfatmonohydrat,
Dinatriumvätefosfatheptahydrat,
Polysorbat 80,
Vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare upplysningar.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med koncentrat till infusionsvätska, lösning
6 injektionsflaskor med koncentrat till infusionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Endast för engångsbruk.
Eventuell oanvänd lösning skall kasseras

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/324/001 1 injektionsflaska
EU/1/05/324/002 6 injektionsflaskor

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

1, 5 ml INJEKTIONSFLASKA av genomskinlig typ

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Galsulfas
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 mg/5 ml

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning Galsulfas

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad detta läkemedel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får detta läkemedel
3. Hur du får detta läkemedel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur detta läkemedel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad detta läkemedel är och vad det används för

Naglazyme används för att behandla patienter med sjukdomen MPS VI (mukopolysackaridos VI). Personer med sjukdomen MPS VI har antingen väldigt lite eller inget alls av ett enzym som heter N-acetylgalaktosamin-4-sulfatas, och som behövs för att bryta ner vissa speciella ämnen (glykosaminoglykaner) i kroppen. Följden blir att de här ämnena inte bryts ner och bearbetas av kroppen som de ska. De ansamlas i många av kroppens vävnader och ger upphov till symtomen vid MPS VI.

Hur detta läkemedel fungerar

Detta läkemedel innehåller ett rekombinant enzym som heter galsulfas. Det kan ersätta det naturliga enzym som saknas hos patienter som har MPS VI. Behandlingen har visat sig förbättra förmågan att gå och att gå uppför trappor, och minska nivåerna av glykosaminoglykaner i kroppen. Detta läkemedel kan förbättra symtomen vid MPS VI.

2. Vad du behöver veta innan du får detta läkemedel

Du får inte få detta läkemedel

- Om du har haft allvarliga eller livshotande allergiska reaktioner (överkänslighetsreaktioner) mot galsulfas eller mot något av de övriga innehållsämnen i Naglazyme och upprepad behandling med läkemedlet inte gick bra.

Varningar och försiktighet

- Om du behandlas med Naglazyme kan det hända att du får infusionsrelaterade reaktioner. En infusionsrelaterad reaktion är varje typ av biverkning som kommer medan infusionen pågår eller under resten av den dag då du får infusionen (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar"). Om du får en sådan reaktion **ska du genast kontakta din läkare**.
- Om du får en allergisk reaktion kan din läkare sakta ner eller avbryta infusionen. Din läkare kan också ge dig andra läkemedel för att begränsa den allergiska reaktionen.
- Om du får feber eller får svårt att andas innan detta läkemedel ges, ska du tala med din läkare om att senarelägga Naglazyme-infusionen.

- Om du har en underliggande hjärtsjukdom ska du berätta det för din läkare vid vilken tidpunkt som helst under behandlingen med Naglazyme. Läkaren kan justera infusionen baserat på denna information.
- Detta läkemedel har inte testats på patienter med njur- eller leverproblem. Tala med din läkare om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- Tala med din läkare om du får muskelsmärter, domningar i armar eller ben, eller får problem med tarmen eller urinblåsan, eftersom detta kan orsakas av ett tryck på ryggmärgen.

Andra läkemedel och Naglazyme

Tala om för din läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet och amning

Naglazyme ska inte ges under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. Det är inte känt om galsulfas går över i bröstmjölk. Därför ska du inte amma medan du behandlas med Naglazyme. Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Några studier av Naglazymes effekter på förmågan att köra bil och använda maskiner har inte utförts.

Detta läkemedel innehåller natrium

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 0,8 mmol (18,4 mg) natrium och administreras i natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning.. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du får detta läkemedel

Din läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig Naglazyme.

Den dos du får baseras på din kroppsvikt. Den rekommenderade dosen är 1 mg/kg kroppsvikt givet varje vecka genom ett dropp i ett blodkärl (en intravenös infusion). Varje infusion tar ungefär 4 timmar. Under den första timmen kommer infusionen att gå långsamt (cirka 2,5% av den totala lösningen) och den återstående volymen (cirka 97,5%) ges under de följande tre timmarna.

Om du har fått för stor mängd Naglazyme

Naglazyme ges under övervakning av en sjuksköterska eller läkare, och han eller hon kommer att kontrollera att du har fått rätt dos och vid behov vidta lämpliga åtgärder.

Om du har glömt att ta detta läkemedel

Ta kontakt med din läkare om du har missat en Naglazyme-infusion.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta din läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar sågs främst under tiden patienterna fick läkemedlet eller kort därefter ("infusionsrelaterade reaktioner"). De allvarligaste biverkningarna var svullet ansikte och feber (mycket vanliga); längre mellanrum än normalt mellan andetag, andningssvårigheter, astma och nässelutslag (vanliga); svullen tunga och strupe, och allvarlig allergisk reaktion mot detta läkemedel (ingen känd frekvens).

Om du skulle drabbas av en sådan reaktion ska du **omedelbart informera din läkare**. Du kan behöva få ytterligare läkemedel för att förhindra en allergisk reaktion (t.ex. antihistaminer och/eller kortikosteroider) eller för att sänka febern (febernedsättande medel).

De vanligaste symtomen vid infusionsrelaterade reaktioner omfattar feber, frossbrytningar, utslag, nässelutslag och andfåddhet.

Mycket vanliga biverkningar (dessa kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Halsont
- Mag-tarminflammation
- Dåliga reflexer
- Huvudvärk
- Ögoninflammation
- Ögongrumling
- Dålig hörsel
- Högt blodtryck
- Nästäppa
- Utbuktande navel
- Kräkningar
- Illamående
- Klåda
- Smärta (däribland öron-, buk-, led-, bröstsmärta)
- Sjukdomskänsla

Vanliga biverkningar (dessa kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Skakningar
- Lågt blodtryck
- Hosta
- Väsande andning
- Hudrodnad

Andra biverkningar med okänd frekvens:

- Chock
- Stickningar
- Sänkt hjärtfrekvens
- Ökad hjärtfrekvens
- Blåaktig hud
- Blek hud
- Låg syrehalt i blodet
- Snabb andning

Om du får något av dessa symtom eller andra symtom som inte nämns i denna information, kontakta din läkare omedelbart. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur detta läkemedel ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnade injektionsflaskor:

Förvaras i kylskåp (2° C - 8 °C).

Får ej frysas.

Spädda lösningar:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för lösningarna vid användning i upp till 4 dygn i rumstemperatur (23 °C – 27 °C).

För att produkten ska vara säker ur mikrobiologisk synpunkt måste den användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är det användaren som bär ansvar för förvaringstid och förhållanden vid användning. Förvaringstiden bör normalt ej överstiga 24 timmar vid 2 °C - 8 °C följt av maximalt 24 timmar vid rumstemperatur (23 °C - 27 °C) under infusionen.

Naglazyme ska inte användas om den innehåller synliga partiklar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är galsulfas. En ml Naglazyme innehåller 1 mg galsulfas. En 5 ml injektionsflaska innehåller 5 mg galsulfas. Galsulfas består av den mänskliga formen av enzymet N-acetylgalaktosamin-4-sulfatas. Det tillverkas med så kallad rekombinant teknik av genmodifierade äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO-celler).
- Övriga innehållsämnen är: natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Naglazyme tillhandahålls som ett koncentrat för infusionslösningar ("dropp"). Koncentratet ska vara helt klart eller lätt opaleskerande. Det ska också vara färglöst till blekgult och det får inte finnas några synliga partiklar i det. Lösningen måste spädas innan den kan användas för infusion.

Förpackningsstorlekar: 1 och 6 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/YYYY

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>. liksom länkar till andra hemsidor rörande sällsynta sjukdomar och orphan drugs.

<----->
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Naglazyme får inte blandas med andra läkemedel i samma infusion, förutom med de som anges nedan.

Varje injektionsflaska med Naglazyme är endast avsedd för engångsbruk. Koncentratet för infusionslösningen måste spädas med natriumklorid infusionslösning 9 mg/ml (0,9%) med aseptisk teknik. Det rekommenderas att den spädda Naglazyme-lösningen administreras till patienterna med ett infusionsaggregat med ett 0,2 µm in-line-filter.

Eventuellt oanvänd produkt eller avfallsmaterial skall kasseras i enlighet med lokala regler.

Beredning av Naglazyme-infusionen (använd aseptisk teknik)

Beräkna först, baserat på den enskilda patientens kroppsvikt, hur många injektionsflaskor som skall spädas. Ta ut dem ur kylskåpet cirka 20 minuter i förväg så att de antar rumstemperatur.

Inspektera varje flaska före spädningen så att lösningen inte innehåller några partiklar eller är missfärgad. Den skall vara klar till lätt opalescent och färglös till blekgul, och fri från synliga partiklar.

En lika stor volym natriumklorid infusionslösning 9 mg/ml (0,9%), som den totala volym Naglazyme som skall tillsättas, ska tas bort och kasseras från en infusionspåse på 250 ml. Infusionspåsar på 100 ml bör övervägas för patienter som är känsliga för vätskeöverbelastning och som väger mindre än 20 kg; i detta fall skall infusionshastigheten (ml/min) sänkas så att varaktigheten för infusionen inte understiger 4 timmar. När man använder 100 ml-påsar kan Naglazyme-volymer tillsättas direkt till infusionspåsen.

Naglazyme-volymer skall tillsättas långsamt till infusionslösningen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%).

Lösningen skall blandas försiktigt före infusion.

Före användning skall lösningen granskas så att den ej innehåller partikelformigt material. Endast klara och färglösa lösningar utan synliga partiklar får användas.