

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naglazyme 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 1 mg galsulfase. Een injectieflacon van 5 ml bevat 5 mg galsulfase.

Galsulfase is een recombinante vorm van humaan N-acetylgalactosamine 4-sulfatase en wordt geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie met gebruikmaking van celkweken van CHO-cellen (ovariumcellen van Chinese hamsters).

Hulpstoffen

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 0,8 mmol (18,4 mg) natrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Een heldere tot licht opaalachtige, en kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Naglazyme is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangende therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van *mucopolysaccharidose VI* (MPS VI, N-acetylgalactosamine 4-sulfatase-deficiëntie, Maroteaux-Lamy-syndroom) (zie rubriek 5.1).

Een belangrijke punt is het behandelen van kinderen jonger dan 5 jaar die lijden aan een ernstige vorm van de ziekte, hoewel kinderen jonger dan 5 jaar niet in het fase-3-kernonderzoek zijn ingeschreven. Er zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar van patiënten jonger dan 1 jaar (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zoals bij alle lysosomale genetische aandoeningen is het van het grootste belang, vooral bij ernstige vormen, om de behandeling zo vroeg mogelijk in te stellen vóór het optreden van niet-reversibele klinische manifestaties van de ziekte.

Behandeling met Naglazyme moet worden gecontroleerd door een arts met ervaring op het gebied van behandeling van patiënten met MPS VI of andere erfelijke stofwisselingsziekten. Toediening van Naglazyme moet geschieden in een geschikte klinische setting waar reanimatieapparatuur voor ingrijpen in medische noodsituaties voorhanden is.

Dosering

Het aanbevolen doseringsschema voor galsulfase is 1 mg/kg lichaamsgewicht eens per week toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 4 uur.

Speciale populaties

Ouderen

De veiligheid en de werkzaamheid van Naglazyme bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld, en er kan bij deze patiënten geen ander doseringsschema worden aanbevolen.

Nier- en leverfunctiestoornis

De veiligheid en de werkzaamheid van Naglazyme bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie zijn niet beoordeeld (zie rubriek 5.2) en er kan bij deze patiënten geen ander doseringsschema worden aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen bewijzen voor speciale overwegingen bij het toedienen van Naglazyme aan de pediatrische populatie. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

De initiële infusiesnelheid wordt zo ingesteld dat ongeveer 2,5% van de totale oplossing tijdens het eerste uur wordt geïnfundeed, met infusie van de resterende hoeveelheid (ongeveer 97,5%) in de daaropvolgende 3 uur.

Het gebruik van infusiezakken van 100 ml moet worden overwogen bij patiënten die vatbaar zijn voor overvulling door een te hoog vochtvolume en die minder wegen dan 20 kg; in dit geval moet de infusiesnelheid (ml/min) worden verlaagd, zodat de totale duur niet minder dan 4 uur blijft.

Voor informatie over voorbehandeling zie rubriek 4.4 en voor verdere instructies zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Ernstige of levensbedreigende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen, indien de overgevoeligheid niet onder controle te krijgen is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling van kwetsbare luchtwegen

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met gecompromitteerde luchtwegen door beperking of nauwlettende controle van het gebruik van een antihistaminicum en andere sederende geneesmiddelen. Instelling van positieve luchtwegdruk tijdens de slaap evenals mogelijke tracheostomie in klinisch toepasselijke situaties dienen eveneens te worden overwogen.

Bij patiënten die zich presenteren met een acute febriele of respiratoire ziekte kan het noodzakelijk zijn de Naglazyme-infusies uit te stellen.

Behandeling van infusiegerelateerde bijwerkingen

Bij met Naglazyme behandelde patiënten hebben zich infusiegerelateerde reacties (infusion-associated reactions, IAR's) ontwikkeld, gedefinieerd als elke bijwerking die optrad tijdens de infusie of tot het einde van de infusedag (zie rubriek 4.8).

Op grond van gegevens verkregen tijdens klinische onderzoeken van Naglazyme wordt verwacht dat de meeste patiënten binnen 4–8 weken na instelling van de behandeling IgG-antilichamen tegen galsulfase ontwikkelen. In de klinische onderzoeken van Naglazyme waren IAR's doorgaans behandelbaar door de infusie te onderbreken of de inloopsnelheid te verlagen en door de patiënt (vooraf) te behandelen met antihistaminica en/of antipyretica (paracetamol), zodat de behandeling van de patiënt kon worden voortgezet.

Daar er weinig ervaring is met hervatting van de behandeling na langdurige onderbreking, is voorzichtigheid geboden in verband met het theoretische verhoogde risico van een overgevoeligheidsreactie.

Bij toediening van Naglazyme wordt toediening van voorbehandelingsgeneesmiddelen (antihistaminica met of zonder antipyretica) ongeveer 30–60 minuten voor aanvang van de infusie aanbevolen, om het potentiële optreden van IAR's zo veel mogelijk te beperken.

In geval van een lichte of matige IAR moet behandeling met antihistaminica en paracetamol en/of een verlaging van de infusiesnelheid worden overwogen tot de helft van de snelheid waarbij de reactie optrad.

In geval van een enkele ernstige IAR dient de infusie te worden gestopt tot de verschijnselen zijn verdwenen en moet behandeling met antihistaminica en paracetamol worden overwogen. De infusie kan opnieuw worden gestart met een verlaging van de infusiesnelheid tot 50% - 25% van de snelheid waarbij de reactie optrad.

In geval van een recidiverende matige IAR of een nieuwe provocatie na een enkele ernstige IAR moet voorbehandeling (antihistaminica en paracetamol en/of corticosteroiden) worden overwogen, evenals een verlaging van de infusiesnelheid tot 50% - 25% van de snelheid waarbij de eerdere reactie optrad.

Zoals bij elk intraveneus toegediend geneesmiddel op basis van eiwit zijn ernstige allergieachtige overgevoeligheidsreacties mogelijk. Als deze reacties optreden, wordt onmiddellijke stopzetting van Naglazyme aanbevolen en moet de juiste medische behandeling worden ingesteld. De huidige medische standaards voor spoedbehandeling moeten worden nageleefd. Bij patiënten die een allergische reactie hebben ervaren tijdens infusie met Naglazyme is voorzichtigheid geboden bij het gecontroleerd opnieuw toedienen; tijdens de infusies moet zowel personeel dat is opgeleid als apparatuur voor reanimatie (inclusief epinefrine) beschikbaar zijn. Ernstige of mogelijk levensbedreigende overgevoeligheid is een contra-indicatie voor het opnieuw gecontroleerd toedienen, indien de overgevoeligheid niet onder controle te krijgen is. Zie ook rubriek 4.3.

Dit geneesmiddel bevat 0,8 mmol (18,4 mg) natrium per injectieflacon en wordt toegediend in natriumchloride 9 mg/ml oplossing voor injectie (zie rubriek 6.6). Hiermee moet rekening worden gehouden door patiënten die op een gecontroleerd natriumdiet staan.

Hals- of ruggenmergcompressie

Hals- of ruggenmergcompressie resulterend in myelopathie is een bekende en ernstige complicatie die het gevolg kan zijn van MPS VI. Er zijn postmarketing meldingen ontvangen van patiënten die met Naglazyme werden behandeld bij wie zich hals- of ruggenmergcompressie ontwikkelde of bij wie dit verergerde, waardoor decompressiechirurgie noodzakelijk was. Patiënten moeten worden gecontroleerd op aanwijzingen voor of symptomen van hals-/ruggenmergcompressie (zoals rugpijn, verlamingsverschijnselen aan ledematen onder het compressieniveau, incontinentie voor urine en feces) en moeten de juiste klinische zorg ontvangen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn voor Naglazyme geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap of de ontwikkeling van het embryo/de foetus (zie rubriek 5.3). Naglazyme dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of galsulfase overgaat in de moedermelk; daarom dient de borstvoeding te worden gestopt tijdens behandeling met Naglazyme.

Vruchtbaarheid

Er is onderzoek naar reproductieonderzoek verricht bij ratten en konijnen met doses tot maximaal 3 mg/kg/dag en dit onthulde geen aanwijzingen voor een fertiliteitsstoornis of beschadiging van de foetus als gevolg van Naglazyme.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Vanwege het lage aantal patiënten in klinisch onderzoek zijn alle gegevens van bijwerkingen uit Naglazyme-onderzoek samengevoegd en beoordeeld in een enkel, klinisch onderzoek voor een analyse van de veiligheid.

Alle patiënten die met NAGLAZYME (59/59) werden behandeld, rapporteerden minimaal één bijwerking. De meerderheid (42/59; 71%) van de patiënten maakte minimaal één bijwerking op het geneesmiddel door. De meest voorkomende bijwerkingen waren pyrexie, huiduitslag, pruritus, urticaria, koude rillingen/rigors, misselijkheid, hoofdpijn, buikpijn, braken en dyspneu. Ernstige bijwerkingen waren onder meer laryngeaal oedeem, apneu, pyrexie, urticaria, ademnood, angio-oedeem, astma en anafylactoïde reactie.

Bij 33 (56%) van de 59 patiënten die verdeeld over vijf klinische onderzoeken met Naglazyme werden behandeld, werden infusiereacties waargenomen, die werden gedefinieerd als bijwerkingen die optreden tijdens infusie met Naglazyme of tot aan het einde van de infusiedag. Infusiereacties kwamen al vanaf week 1 tot pas in week 146 van de behandeling met Naglazyme voor, en traden op tijdens meerdere infusies, hoewel niet altijd in opeenvolgende weken. Zeer vaak voorkomende symptomen van deze infusiereacties waren pyrexie, koude rillingen/rigors, huiduitslag, urticaria en dyspneu. Vaak voorkomende symptomen van infusiereacties waren pruritus, braken, buikpijn, misselijkheid, hypertensie, hoofdpijn, pijn op de borst, erytheem, hoesten, hypotensie, angio-oedeem, ademnood, tremor, conjunctivitis, malaise, bronchospasme en artralgie.

De bijwerkingen worden vermeld in tabel 1, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse.

De bijwerkingen zijn vermeld in overeenstemming met de frequentie volgens MedDRA. Zeer vaak optredende bijwerkingen zijn voorvallen met een frequentie van $\geq 1/10$. Vaak optredende bijwerkingen hebben een frequentie van $\geq 1/100$ tot $< 1/10$. Vanwege de kleine patiëntenpopulatie wordt een bijwerking bij een enkele patiënt als vaak geclassificeerd.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen die tijdens de postmarketingperiode zijn gemeld, zijn ook in de tabel opgenomen, waarbij de frequentie is aangegeven als 'niet bekend'.

In totaal werd in alle klinische onderzoeken één geval van slaapapnoe gemeld.

Tabel 1: Frequentie van bijwerkingen bij gebruik van Naglazyme

MedDRA Systeem/orgaanklasse	MedDRA Voorkeursterm	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie, shock	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	faryngitis ¹ , gastro-enteritis ¹	Zeer vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Areflexie ¹ , hoofdpijn	Zeer vaak
	Tremor	Vaak
	Paresthesie	Niet bekend
Oogaandoeningen	Conjunctivitis ¹ , troebeling van de cornea ¹	Zeer vaak
Hartaandoeningen	Bradycardie, tachycardie, cyanose	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorpijn ¹ , gehoorstoornis ¹	Zeer vaak
Bloedvataandoeningen	Hypertensie ¹	Zeer vaak
	Hypotensie	Vaak
	Bleekheid	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu ¹ , verstopte neus ¹	Zeer vaak
	Apneu ¹ , hoesten, ademnood, astma, bronchospasme	Vaak
	Laryngeaal oedeem, hypoxie, tachypneu	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn ¹ , navelbreuk ¹ , braken, misselijkheid	Zeer vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Angio-oedeem ¹ , huiduitslag ¹ , urticaria, pruritus	Zeer vaak
	Erytheem	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn ¹ , pijn op de borst ¹ , rigors ¹ , malaise ¹ , pyrexie	Zeer vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	Zeer vaak

¹Bijwerkingen die vaker werden gemeld in de actieve groep van het placebogecontroleerde onderzoek dan in de placebogroep; de frequentie is bepaald aan de hand van 39 patiënten in het geblindeerde fase 3-onderzoek.

Andere bijwerkingen waarvan de frequentie bekend was, werden gemeld van de in totaal 59 patiënten die in vijf klinische onderzoeken met Naglazyme werden behandeld.

Bijwerkingen met onbekende frequentie werden na het in de handel brengen gemeld.

Bij vier patiënten jonger dan 1 jaar verschilde het totale veiligheidsprofiel van een hogere dosis (2 mg/kg/week) niet op een klinisch betekenisvolle manier van die van de aanbevolen dosis van 1 mg/kg/week, en was consistent met het veiligheidsprofiel van Naglazyme bij oudere kinderen

Immunogeniciteit

Van de 59 patiënten die in klinisch onderzoek met Naglazyme werden behandeld, werden er 54 getest op IgG-antilichamen. 53/54 (98%) patiënten waren positief voor IgG-antilichamen tegen galsulfase.

Bij 48 patiënten is een uitgebreide analyse van de antilichamen verricht op basis van de gegevens uit drie klinische onderzoeken.

Hoewel een groter deel van de proefpersonen met een hoog totaal antilichaamtiter herhaaldelijk een infusiereactie doormaakte, kon op basis van het anti-galsulfase antilichaamtiter de frequentie noch de ernst worden voorspeld. Zo is aan de hand van de ontwikkeling van antilichamen ook geen verminderde werkzaamheid te voorspellen, hoewel proefpersonen met een beperkte respons op de parameters voor verdraagzaamheid of urinaire glycosaminoglycanen (GAG's) een hogere piek van de anti-galsulfasetiters bleken te hebben dan degenen met een goede respons.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Een aantal patiënten had de totale dosis Naglazyme bij ongeveer twee maal de aanbevolen infusiesnelheid toegediend gekregen zonder duidelijke bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spijsverteringskanaal- en stofwisselingsproducten, enzymen. ATC-code: A16AB08.

Mucopolysaccharide-stapelingsziekten worden veroorzaakt door de deficiëntie van specifieke lysosomale enzymen die nodig zijn voor het katabolisme van glycosaminoglycanen (GAG's). MPS VI is een heterogene en multisystemische aandoening die wordt gekenmerkt door de deficiëntie van N-acetylgalactosamine 4-sulfatase, een lysosomaal hydrolase dat de hydrolyse van het sulfaatgedeelte van het glycosaminoglycaan dermatansulfaat katalyseert. Verminderde of ontbrekende activiteit van N-acetylgalactosamine 4-sulfatase leidt tot de stapeling van dermatansulfaat in een groot aantal celtypen en weefsels.

De grondgedachte voor enzymsubstitutie therapie is het herstel van een mate van enzymactiviteit die voldoende is om het gestapelde substraat te hydrolyseren en verdere stapeling te voorkomen.

Gezuiverde galsulfase, een recombinante vorm van humaan N-acetylgalactosamine 4-sulfatase, is een glycoproteïne met een molecuulgewicht van ongeveer 56 kD. Galsulfase bestaat uit 495 aminozuren na splitsing van het N-uiteinde. De molecuul bevat 6 N-gebonden sites voor oligosaccharidemodificatie. Na intraveneuze infusie wordt galsulfase snel verwijderd uit de circulatie en door cellen opgenomen in lysosomen, hoogstwaarschijnlijk via mannose-6-fosfaatreceptoren.

De drie klinische onderzoeken naar Naglazyme richtten zich op beoordeling van de systemische manifestaties van MPS VI als uithoudingsvermogen, gewrichtsmobiliteit, gewrichtspijn en -stijfheid, obstructie van de bovenste luchtwegen, handvaardigheid en gezichtsscherpte.

De veiligheid en werkzaamheid van Naglazyme werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase-3-onderzoek met 39 MPS-VI-patiënten in de leeftijd van 5 tot 29 jaar. Het merendeel van de patiënten presenteerde zich met een kleine gestalte, een verstoord uithoudingsvermogen en verschijnselen met betrekking tot het bewegingsapparaat. Patiënten die bij baseline meer dan 5 meter (m) maar minder dan 250 m in 6 minuten van een 12-minuten-looptest

konden afleggen of minder dan 400 m op het 12-minuten-tijdpunt werden in het onderzoek opgenomen.

De patiënten ontvingen wekelijks ofwel 1 mg/kg galsulfase of placebo gedurende in totaal 24 weken. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het aantal in 12 minuten gelopen meters bij week 24 in vergelijking met het aantal gelopen meters bij baseline. De secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren het aantal in drie minuten beklommen traptreden en de uitscheiding van glycosaminoglycaan in de urine bij behandelde patiënten in vergelijking met placebo bij week 24. Achtendertig patiënten werden vervolgens opgenomen in een open-label verlengingsfase van het onderzoek waarin ze wekelijks 1 mg/kg galsulfase kregen toegediend.

Na 24 weken behandeling vertoonden met Naglazyme behandelde patiënten een verbetering van 92 ± 40 m van de in 12 minuten gewandelde afstand in vergelijking met patiënten behandeld met placebo ($p = 0,025$). Behandelde patiënten vertoonden een verbetering van 5,7 treden per minuut in de 3-minuten-traplooptest in vergelijking met patiënten behandeld met placebo. Behandelde patiënten vertoonden ook een gemiddelde afname in de uitscheiding van glycosaminoglycaan in de urine van $238 \pm 17,8$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinine (\pm Standaardfout [SF]) na 24 weken behandeling in vergelijking met patiënten behandeld met placebo. GAG-resultaten benaderden de normale spreiding voor de leeftijd in de met Naglazyme behandelde groep.

In een extra gerandomiseerd, fase-4-onderzoek met twee dosiswaarden werden vier MPS VI-patiënten jonger dan 1 jaar oud gedurende 53 tot 153 weken met 1 of 2 mg/kg/week behandeld.

Hoewel beperkt door het zeer kleine aantal patiënten dat bij het onderzoek werd ingeschreven kunnen de volgende conclusies uit dit onderzoek worden getrokken:

Bij behandeling met Naglazyme trad een verbetering op, of ontbrak een verergering, van faciale dysmorfie. Het voorkwam niet de progressie van skeletdysplasie en de ontwikkeling van hernia's en het voorkwam niet de progressie van troebeling in het hoornvlies. De groeisnelheid bleef normaal tijdens deze beperkte follow-upperiode. Bij alle vier de proefpersonen werd aan minstens één oor een verbetering van het gehoor opgemerkt. De GAG-waarden in urine daalden met meer dan 70%, consistent met de uitslagen bij oudere patiënten.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke omstandigheden'.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau zal alle nieuwe informatie die ieder jaar beschikbaar kan komen, beoordelen en zonodig zal deze SPC worden aangepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van galsulfase werd beoordeeld bij 13 patiënten met MPS VI die 1 mg/kg galsulfase kregen toegediend als een 4 uur durende infusie. Na 24 weken behandeling bedroeg de gemiddelde (\pm standaard deviatie [SD]) maximum plasmaconcentratie (C_{max}) $2.357 (\pm 1.560)$ ng/ml en de gemiddelde (\pm SD) oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC_{0-t}) bedroeg $5.860 (\pm 4.184)$ uur \times ng/ml. Het gemiddelde (\pm SD) verdelingsvolume (V_z) bedroeg $316 (\pm 752)$ ml/kg en de gemiddelde (\pm SD) plasmaklaring (CL) bedroeg $7,9 (\pm 14,7)$ ml/min/kg. De gemiddelde (\pm SD) eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) was $22,8 (\pm 10,7)$ minuten bij week 24.

De farmacokinetische parameters bij fase-1-patiënten bleven langdurig stabiel (tot ten minste 194 weken).

Galsulfase is een eiwit en wordt waarschijnlijk gemetaboliseerd door middel van peptidehydrolyse. Een leverfunctiestoornis is waarschijnlijk dan ook niet op klinisch significante wijze van invloed op de farmacokinetiek van galsulfase. Renale eliminatie van galsulfase wordt beschouwd als een onbelangrijke route voor klaring (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering of van algehele reproductietoxiciteit of de ontwikkeling van het embryo/de foetus bij ratten of konijnen. Peri- en postnatale toxiciteit zijn niet onderzocht. Genotoxisch en carcinogeen potentieel worden niet verwacht.

De oorzaak van de klinische relevantie van de hepatotoxiciteit (galganghyperplasie / periportale ontsteking) die werd waargenomen bij toxiciteitsonderzoek met klinisch relevante doses bij herhaalde toediening met apen is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride,
Monobasisch natriumfosfaatmonohydraat,
Dibasisch natriumfosfaatheptahydraat,
Polysorbaat 80,
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons: 3 jaar.

Verdunde oplossingen: Chemische en fysische 'in use'-stabiliteit is aangetoond gedurende maximaal 4 dagen bij kamertemperatuur (23 °C - 27 °C).

Vanuit microbiologisch veiligheidsoogpunt dient Naglazyme onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt vallen opslagtijden en -omstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal de 24 uur bij 2 °C - 8 °C gevolgd door maximaal 24 uur bij kamertemperatuur (23 °C - 27 °C) tijdens toediening niet overschrijden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon (glas type I) met een stop (gesiliconiseerd chloorbutylrubber) en een verzegeling (aluminium) met een 'flip-off'-dop (polypropyleen).

Verpakkingsgrootten: 1 en 6 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke injectieflacon Naglazyme is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Het concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie moet op steriele wijze worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) -oplossing voor intraveneuze infusie. Het wordt aanbevolen de verdunde Naglazyme-oplossing aan patiënten toe te dienen met behulp van een infusieset voorzien van een 0,2 µm-inline filter.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6.7 Voorbereiding van de Naglazyme-infusie (een aseptische techniek dient te worden toegepast)

Het aantal te verdunnen injectieflacons moet op grond van het gewicht van de individuele patiënt worden bepaald en deze flacons moeten ongeveer 20 minuten van tevoren uit de koelkast worden gehaald om op kamertemperatuur te kunnen komen.

Vóór verdunning moet elke injectieflacon worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. De heldere tot licht opaalachtige, en kleurloze tot lichtgele oplossing mag geen zichtbare deeltjes bevatten.

Uit een 250 ml-infusiezak moet een hoeveelheid natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor intraveneuze infusie die gelijk is aan het totale volume toe te voegen Naglazyme worden afgenomen en weggegooid. Voor patiënten die gevoelig zijn voor overvulling en die minder wegen dan 20 kg moeten infusiezakken van 100 ml worden overwogen; in dit geval dient de infusiesnelheid (ml/min) te worden verminderd zodat de totale duur niet korter is dan 4 uur. Als infusiezakken van 100 ml worden gebruikt, kan het volume Naglazyme direct aan de infusiezak worden toegevoegd.

De hoeveelheid Naglazyme moet langzaam worden toegevoegd aan de 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor intraveneuze infusie.

De oplossing moet voor infusie voorzichtig worden gemengd.

De oplossing moet voor gebruik visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes. Er mogen uitsluitend heldere en kleurloze oplossingen zonder zichtbare deeltjes worden gebruikt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioMarin Europe Limited
10 Bloomsbury Way
London, WC1A 2SL
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 24 januari 2006
Datum van laatste hernieuwing: 26 januari 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/YYYY

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME
BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING
VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK
VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
- C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

A FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzame bestanddeel

BioMarin Pharmaceutical Inc.
46 Galli Drive, Novato, CA 94949
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Catalent UK Packaging Ltd.
Wingates Industrial Park,
Westhoughton, Bolton,
Lancs, BL5 3XX
Verenigd Koninkrijk

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ierland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de Productkenmerken, rubriek 4.2)

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplicht zich tot het verrichten van onderzoek en de aanvullende farmacovigilantie-activiteiten die in het farmacovigilantieplan zijn uiteengezet.

Een bijgewerkt risicobeheersingsplan moet volgens de CHMP-richtlijn voor risicobeheersingsystemen voor geneesmiddelen voor humaan gebruik worden geleverd.

Farmacovigilantiesysteem

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet ervoor zorgen dat het systeem van farmacovigilantie, gepresenteerd in module 1.8.1 van de vergunning voor het in de handel brengen, is geïnstalleerd en goed werkt voordat het product in de handel wordt gebracht en terwijl het product verkrijgbaar is.

Risk Management Plan

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplicht zich tot het verrichten van onderzoek en de aanvullende farmacovigilantie-activiteiten die in het farmacovigilantieplan zijn uiteengezet, zoals overeengekomen in versie 002 van het risicobeheersingsplan zoals gepresenteerd in module 1.8.2 van de vergunning voor het in de handel brengen en eventuele volgende updates van het risicobeheersingsplan die door de CHMP zijn goedgekeurd.

Conform de richtlijn van de CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- Wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt
- Op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau.

PSURs

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal jaarlijks een PSUR (periodieke veiligheidsupdate) blijven indienen, tenzij door de CHMP anders wordt gespecificeerd.

C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient het navolgende onderzoeksprogramma binnen de daarvoor aangegeven termijn af te ronden. De resultaten hiervan zullen de basis vormen van de jaarlijkse herbeoordeling van de baten/risicoverhouding.

Specifieke verplichtingen:

Beschrijving:	Geplande datum
Module 5 – klinisch	
<p>SO2 001.3</p> <p>Ter beoordeling van de gegevens over behandeling met Naglazyme betreffende langetermijnveiligheid en -werkzaamheid zal een programma voor klinische surveillance (Clinical Surveillance Program, CSP) worden uitgevoerd.</p> <p>Binnen het CSP worden subonderzoeken uitgevoerd die:</p> <ol style="list-style-type: none">1. het effect van Naglazyme op zwangerschap en borstvoeding beoordelen2. de veiligheid en werkzaamheid van Naglazyme beoordelen bij 10 kinderen jonger dan 5 jaar die gedurende ten minste één jaar zijn behandeld met de dosis van 1 mg/kg. <p>Er wordt ook informatie verzameld over klinische toestand, ongewenste voorvallen, potentiële effecten op de vorming van antilichamen en er vindt beoordeling van de immunogeniciteit plaats.</p> <p>De CSP-gegevens worden met intervallen van een jaar geanalyseerd en de resultaten worden als jaarrapporten ingediend.</p> <p>Gedetailleerde informatie over de klinische toestand wordt verzameld bij opname in het onderzoek en jaarlijks gedurende ten minste 15 jaar.</p> <p>Overige graadmeters (GAG-waarden in urine, antilichamen) worden frequenter beoordeeld.</p> <p>Hevige en ernstige levertoxiciteiten worden door middel van de PSUR (periodieke veiligheidsupdate) beoordeeld maar ook door analyse van deze voorvallen in de CSP-databank.</p> <p>Bij in het programma opgenomen proefpersonen worden standaard monsters verzameld voor meting van totale antilichamen en van glycosaminoglycaan in urine zoals gespecificeerd in het onderzoeksdraaiboek. Hogere antilichaamspiegels (≥ 65610 verdunningsfractie) worden vergeleken met de GAG-waarden in urine van de proefpersoon met de bedoeling de potentiële gevolgen voor de werkzaamheid te beoordelen. Van proefpersonen met een consistente toename van GAG-waarden in urine en met hoge antilichaamspiegels worden de antilichaammonsters beoordeeld op aanwijzingen voor neutraliserende activiteiten.</p> <p>Monsters voor totale antilichaambepaling worden met specifieke intervallen verzameld. Als een arts een IgE-gemedieerde reactie vermoedt, adviseert het protocol hem/haar de houder van de vergunning voor het in de handel brengen te verzoeken onderzoek te verrichten naar de aanwezigheid van IgE-antilichamen.</p> <p>Het laatste onderzoeksrapport onder dit CSP wordt 31 juli 2020 ingediend.</p>	<p>Tussentijdse resultaten worden verstrekt in de CSP-jaarrapporten</p> <p>Als onderdeel van de jaarlijkse herbeoordelingen wordt een korte bijgewerkte versie ingediend.</p>

<p>SOB 002</p> <p>Ter beoordeling van de gegevens over behandeling met Naglazyme betreffende langetermijnveiligheid en werkzaamheid zal een programma voor klinische surveillance (Clinical Surveillance Program, CSP) worden uitgevoerd.</p> <p>Binnen het CSP worden subonderzoeken uitgevoerd die:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. het effect van Naglazyme op zwangerschap en borstvoeding beoordelen 2. de veiligheid en werkzaamheid van Naglazyme beoordelen bij 10 kinderen jonger dan 5 jaar die gedurende ten minste één jaar zijn behandeld met de dosis van 1 mg/kg. <p>Er wordt ook informatie verzameld over klinische toestand, ongewenste voorvallen, potentiële effecten op de vorming van antilichamen en er vindt beoordeling van de immunogeniciteit plaats.</p> <p>De CSP-gegevens worden met intervallen van een jaar geanalyseerd en de resultaten worden als jaarrapporten ingediend.</p> <p>Gedetailleerde informatie over de klinische toestand wordt verzameld bij opname in het onderzoek en jaarlijks gedurende ten minste 15 jaar.</p> <p>Overige graadmeters (GAG-waarden in urine, antilichamen) worden frequenter beoordeeld.</p> <p>Hevige en ernstige levertoxiciteiten worden door middel van de PSUR (periodieke veiligheidsupdate) beoordeeld maar ook door analyse van deze voorvallen in de CSP-databank.</p> <p>Bij in het programma opgenomen proefpersonen worden standaard monsters verzameld voor meting van totale antilichamen en van glycosaminoglycaan in urine zoals gespecificeerd in het onderzoeksdraaiboek. Hogere antilichaamspiegels (≥ 65610 verdunningsfractie) worden vergeleken met de GAG-waarden in urine van de proefpersoon met de bedoeling de potentiële gevolgen voor de werkzaamheid te beoordelen. Van proefpersonen met een consistente toename van GAG-waarden in urine en met hoge antilichaamspiegels worden de antilichaammonsters beoordeeld op aanwijzingen voor neutraliserende activiteiten.</p> <p>Monsters voor totale antilichaambepaling worden met specifieke intervallen verzameld. Als een arts een IgE-gemedieerde reactie vermoedt, adviseert het protocol hem/haar de houder van de vergunning voor het in de handel brengen te verzoeken onderzoek te verrichten naar de aanwezigheid van IgE-antilichamen.</p> <p>Het laatste onderzoeksrapport onder dit CSP wordt 31 juli 2020 ingediend.</p>	<p>Laatste CSP-onderzoeksrapport: 31 juli 2020</p>
<p>SO2 003.2</p> <p>Er wordt een aantal maatregelen geïmplementeerd ter beoordeling van de Naglazyme-dosis.</p> <p>De in de postmarketingfase verzamelde gegevens worden ook onderzocht om te bepalen of een geschikte onderhoudsdosis Naglazyme kan worden aanbevolen met betrekking tot de in de klinische onderzoeken gebruikte eindpunten voor de werkzaamheid.</p>	<p>Tussentijdse resultaten worden verstrekt in de jaarlijkse herbeoordelingsrapporten</p>

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING (DOOS) MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Naglazyme, 1 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie
galsulfase

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing bevat 1 mg galsulfase. Één injectieflacon van 5 ml bevat 5 mg galsulfase.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride,
Monobasisch natriumfosfaatmonohydraat,
Dibasisch natriumfosfaatheptahydraat,
Polysorbaat 80,
Water voor injecties.
Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon concentraat voor oplossing voor infusie
6 injectieflacons concentraat voor oplossing voor infusie
5 mg/5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen
Intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast
Niet in de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Alle niet-gebruikte oplossing moet worden weggegooid

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioMarin Europe Limited
10 Bloomsbury Way
London, WC1A 2SL
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/324/001 1 injectieflacon
EU/1/05/324/002 6 injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

1,5ml-INJECTIEFLACON, helder type

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Naglazyme, 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Galsulfase
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 mg/5 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast
Niet in de vriezer bewaren

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Naglazyme, 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie
Galsulfase

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden gegeven of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Naglazyme wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met de ziekte MPS VI (mucopolysaccharidose VI).

Mensen met de ziekte MPS VI hebben een lage waarde van een enzym met de naam N acetylgalactosamine 4-sulfatase, dat bepaalde stoffen (glycosaminoglycanen) in het lichaam afbreekt, of dit enzym ontbreekt helemaal. Als gevolg hiervan worden deze stoffen niet door het lichaam afgebroken en verwerkt, wat wel zou moeten. Ze hopen zich op in vele weefsels van het lichaam, wat de verschijnselen van MPS VI veroorzaakt.

Hoe werkt dit middel?

Dit middel bevat een recombinant enzym met de naam galsulfase. Dit kan het natuurlijke enzym vervangen dat bij de ziekte MPS VI ontbreekt. Van de behandeling is aangetoond dat deze het vermogen tot lopen en tot het de trap oplopen vergroot, en dat deze de glycosaminoglycaanwaarden in het lichaam verlaagt. Dit geneesmiddel heeft mogelijk een gunstige invloed op de symptomen van MPS VI.

2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden gegeven of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U heeft een ernstige of levensbedreigende allergische reactie (overgevoeligheidsreactie) op galsulfase doorgemaakt of op één van de andere bestanddelen van Naglazyme en het opnieuw toedienen van het geneesmiddel was niet succesvol.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Als u met Naglazyme wordt behandeld, kunt u met de infusie gepaard gaande bijwerkingen krijgen. Een met de infusie gepaard gaande bijwerking is elke bijwerking die optreedt tijdens de

infusie of tot aan het einde van de dag van infusie (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').

Wanneer u zo'n bijwerking ervaart, **moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.**

- Als u een allergische reactie doormaakt, kan uw arts de infusie langzamer zetten of helemaal stoppen. Uw arts kan u ook extra geneesmiddelen geven om eventuele allergische reacties te behandelen.
- Als u koorts of ademhalingsproblemen heeft voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend, overleg dan met uw arts over uitstel van uw Naglazyme-infusie.
- Dit geneesmiddel is niet getest bij patiënten met nier- of leverproblemen. Bespreek het met uw arts als u nier- of leverinsufficiëntie hebt.
- Bespreek het met uw arts als u spierpijn, een doof gevoel in armen of benen of darm- of blaasproblemen ervaart omdat deze kunnen worden veroorzaakt door druk op uw ruggenmerg.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Naglazyme nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Naglazyme mag niet tijdens de zwangerschap worden toegediend, tenzij strikt noodzakelijk. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt. Het is niet bekend of galsulfase overgaat in de moedermelk, daarom dient de borstvoeding te worden gestopt tijdens behandeling met Naglazyme. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken.

Naglazyme bevat natrium

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 0,8 mmol (18,4 mg) natrium. Hiermee moet rekening worden gehouden door patiënten die op een gecontroleerd natriumdiet staan.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Naglazyme wordt door uw arts of verpleegkundige aan u toegediend.

De dosis die u ontvangt is gebaseerd op uw lichaamsgewicht. De aanbevolen dosis is 1 mg/kg lichaamsgewicht eens per week toegediend als een infuus in een ader (via een intraveneuze infusie). Elke infusie duurt ongeveer 4 uur. Tijdens het eerste uur is de infusiesnelheid laag (ongeveer 2,5% van de totale oplossing), waarna het resterende volume (ongeveer 97,5%) gedurende de volgende 3 uur wordt gegeven.

Is er te veel van dit middel aan u toegediend?

Naglazyme wordt toegediend onder toezicht van een verpleegkundige of arts, hij of zij controleert of de juiste dosis is gegeven en zal indien nodig handelen.

Bent u vergeten Naglazyme te gebruiken?

Raadpleeg uw arts als u een infusie met Naglazyme hebt overgeslagen. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen werden voornamelijk waargenomen terwijl patiënten het geneesmiddel ontvingen of kort daarna ('infusiegerelateerde bijwerkingen'). De ernstigste bijwerkingen waren een gezwollen

gezicht en koorts (kwam heel vaak voor), langer dan normale pauzes tussen ademhalingen, moeizame ademhaling, astma en galbulten (kwam vaak voor), zwelling van de tong en keel en een ernstige allergische reactie op dit middel (frequentie niet bekend).

Als u een dergelijke bijwerking ervaart, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. Het kan zijn dat u aanvullende geneesmiddelen nodig hebt om een allergische reactie te voorkomen (bv. antihistamines en/of corticosteroïden) of om de koorts te drukken (antipyretica).

De meest voorkomende symptomen van infusiegerelateerde bijwerkingen waren onder meer koorts, rillingen, huiduitslag, galbulten en kortademigheid.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Pijnlijke keel
- Gastro-enteritis
- Slechte reflexen
- Hoofdpijn
- Oogontsteking
- Wazig zien
- Slecht gehoor
- Hoge bloeddruk
- Verstopte neus
- Uitpuilende navel
- Braken
- Misselijkheid
- Jeuk
- Pijn (zoals oorpijn, buikpijn, gewrichtspijn, pijn op de borst)
- Malaise

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- Tremor
- Lage bloeddruk
- Hoesten
- Piepende ademhaling
- Roodheid in het gezicht

Andere bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is:

- Shock
- Tintelingen
- Langzamere hartslag
- Snellere hartslag
- Blauwachtige huid
- Bleke huid
- Lage zuurstofwaarde in bloed
- Snelle ademhaling

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de injectieflacon na EXP. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacons:

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Verdunde oplossingen:

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is bij kamertemperatuur tot aan maximaal 4 dagen aangetoond (23 °C - 27 °C).

Vanuit microbiologisch veiligheidsoogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen opslagtijden en -omstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal de 24 uur bij 2° C - 8 °C gevolgd door maximaal 24 uur bij kamertemperatuur (23 °C - 27 °C) tijdens toediening niet overschrijden.

Gebruik Naglazyme niet als u merkt dat het zichtbare deeltjes bevat.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Wat bevat Naglazyme

- Het werkzame bestanddeel is galsulfase. Een ml Naglazyme bevat 1 mg galsulfase. Een injectieflacon van 5 ml bevat 5 mg galsulfase. Galsulfase is recombinant humaan N-acetylgalactosamine 4-sulfatase geproduceerd door genetisch gemanipuleerde CHO-cellen (ovariumcellen van Chinese hamsters).
- De andere bestanddelen zijn: natriumchloride, monobasisch natriumfosfaatmonohydraat, dibasisch natriumfosfaatheptahydraat, polysorbaat 80, water voor injecties.

Hoe ziet Naglazyme eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Naglazyme wordt geleverd als concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie. Het heldere tot licht opaalachtige, en kleurloze tot lichtgele concentraat mag geen zichtbare deeltjes bevatten. De oplossing moet verder worden verdund voor deze kan worden geïnfundeed.

Verpakkingsgrootten: 1 en 6 flacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

BioMarin Europe Limited
10 Bloomsbury Way
London, WC1A 2SL
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Catalent UK Packaging Ltd.
Wingates Industrial Park,
Westhoughton, Bolton,
Lancs, BL5 3XX
Verenigd Koninkrijk

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/YYYY

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke omstandigheden waren.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van deze ziekte het onmogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te krijgen.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over dit geneesmiddel beoordelen en zonodig zal deze bijsluiter zal worden aangepast..

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>. Er zijn ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en behandelingen.

<-----

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

Naglazyme mag in dezelfde infusie niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, met uitzondering van de hieronder genoemde middelen.

Elke injectieflacon Naglazyme is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Het concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie moet op steriele wijze worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) -oplossing voor intraveneuze infusie. Het wordt aanbevolen de verdunde Naglazyme-oplossing aan patiënten toe te dienen met behulp van een infusieset voorzien van een 0,2 µm-inline filter.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Vorbereiding van de infusie met Naglazyme (pas de steriele techniek toe)

Het aantal te verdunnen injectieflacons moet op grond van het gewicht van de individuele patiënt worden bepaald en deze flacons moeten ongeveer 20 minuten van tevoren uit de koelkast worden gehaald om op kamertemperatuur te kunnen komen.

Voor verdunning moet elke injectieflacon worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. De heldere tot licht opaalachtige, en kleurloze tot lichtgele oplossing mag geen zichtbare deeltjes bevatten.

Uit een 250 ml-infusiezak moet een hoeveelheid natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor intraveneuze infusie die gelijk is aan het totale volume toe te voegen Naglazyme worden afgenomen en weggegooid. Voor patiënten die gevoelig zijn voor overvulling en die minder wegen dan 20 kg moeten infusiezakken van 100 ml worden overwogen; in dit geval dient de infusiesnelheid (ml/min) te worden verminderd zodat de totale duur niet korter is dan 4 uur. Als infusiezakken van 100 ml worden gebruikt, kan het volume Naglazyme direct aan de infusiezak worden toegevoegd.

De hoeveelheid Naglazyme moet langzaam worden toegevoegd aan de 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor intraveneuze infusie.

De oplossing moet voor infusie voorzichtig worden gemengd.

De oplossing moet voor gebruik visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes. Er mogen uitsluitend heldere en kleurloze oplossingen zonder zichtbare deeltjes worden gebruikt.