

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Naglazyme 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 1 mg Galsulfase. Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 5 mg Galsulfase.

Galsulfase ist eine rekombinante Form der humanen N-Acetylglaktosamin-4-Sulfatsulfatase und wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzelllinien des Chinesischen Hamsterovars (CHO) gewonnen.

Sonstige Bestandteile

Jede 5 ml Durchstechflasche enthält 0,8 mmol (18,4 mg) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht trübe und farblose bis blassgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Naglazyme ist angezeigt für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose einer Mukopolysaccharidose VI (MPS VI; N-Acetylglaktosamin-4-Sulfatsulfatase-Mangel; Maroteaux-Lamy-Syndrom) (siehe unter Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Wie bei allen lysosomalen Speicherkrankheiten als angeborener Stoffwechselstörung ist es von vorrangiger Bedeutung, die Behandlung insbesondere bei schweren Formen so früh wie möglich zu beginnen, noch bevor nicht reversible klinische Manifestationen der Erkrankung in Erscheinung treten.

Die Behandlung mit Naglazyme sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit MPS VI oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahrenen Arztes erfolgen. Die Gabe von Naglazyme sollte in einer entsprechenden klinischen Einrichtung erfolgen, wo zur Beherrschung von medizinischen Notfällen eine Reanimationsausrüstung griffbereit ist.

Dosierung

Das empfohlene Dosierregime für Galsulfase beträgt 1 mg/kg Körpergewicht, gegeben einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über 4 Stunden.

Spezielle Patientengruppen**Ältere Menschen**

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Naglazyme bei Patienten über 65 Jahre ist bislang noch nicht nachgewiesen, eine alternative Dosierungsempfehlung kann für diese Patienten jedoch nicht gegeben werden.

Patienten mit Nieren- und Leberfunktions-einschränkung

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Naglazyme bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktions-einschränkung wurde bislang nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2), eine alternative Dosierungsempfehlung kann für diese Patienten jedoch nicht gegeben werden.

Kinder

Es spricht nichts dafür, dass in der Anwendung von Naglazyme bei Kindern spezielle Berücksichtigungen erfolgen müssen. Zurzeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Die initiale Infusionsgeschwindigkeit wird angepasst, so dass circa 2,5 % der gesamten Lösung während der ersten Stunde und der Rest (circa 97,5 %) in den nächsten 3 Stunden infundiert werden.

Bei Patienten mit Anfälligkeit für eine Hypervolämie und einem Gewicht unter 20 kg ist die Verwendung von 100 ml-Infusionsbeuteln in Erwägung zu ziehen. In diesem Fall sollte die Infusionsrate (ml/min) herabgesetzt werden, so dass die Gesamtdauer der Infusion mindestens 4 Stunden beträgt.

Informationen zur Vorbehandlung siehe unter Abschnitt 4.4 und weitere Anleitungen siehe unter Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Schwerwiegende oder lebensbedrohliche Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, falls die Überempfindlichkeit nicht kontrollierbar ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung**Management bei Atemwegsproblemen**

Mit Vorsicht muss beim Management und der Behandlung von Patienten mit Atemwegsproblemen vorgegangen werden, indem der Einsatz von Antihistaminika oder sonstigen sedierenden Arzneimitteln beschränkt oder sorgfältig überwacht wird. Auch ist die Einrichtung eines positiven Atemwegdrucks während des Schlafs sowie eine potentielle Tracheostomie in entsprechenden klinischen Situationen in Erwägung zu ziehen.

Bei mit akuten fieberhaften Infekten oder Atemwegserkrankungen vorstellig werden Patienten muss die Gabe von Naglazyme-Infusionen möglicherweise verschoben werden.

Management von Infusions-assoziierten Reaktionen

Mit Naglazyme behandelte Patienten haben Infusions-assoziierte Reaktionen (IARs) entwickelt, die als unerwünschte Reaktionen, die während der Infusion bzw. bis zum Ende des Infusionstages auftreten, definiert sind (siehe unter Abschnitt 4.8).

Ausgehend von im Rahmen von klinischen Prüfungen zu Naglazyme erhobenen Daten ist zu erwarten, dass die Mehrzahl der Patienten innerhalb von 4–8 Wochen nach Behandlungsbeginn IgG-Antikörper gegen Galsulfase entwickeln. In den klinischen

Prüfungen zu Naglazyme konnten die IARs gewöhnlich durch eine Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und durch eine (Vor-)Behandlung des Patienten mit Antihistaminika und/oder Antipyretika (Paracetamol) beherrscht werden, so dass der Patient die Behandlung fortsetzen konnte.

Da kaum Erfahrungen zur Wiederaufnahme der Behandlung nach längerer Unterbrechung vorliegen, ist hier aufgrund des theoretisch erhöhten Risikos für eine Überempfindlichkeitsreaktion Vorsicht geboten.

Für die Behandlung mit Naglazyme wird empfohlen, die Patienten circa 30–60 Minuten vor Infusionsbeginn zu prämedizieren (Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika), um das potentielle Auftreten von IARs zu minimieren.

Im Fall einer leichten oder mittelschweren IAR ist eine Behandlung mit Antihistaminika und Paracetamol zu erwägen und/oder eine Drosselung der Infusionsgeschwindigkeit auf die Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die Reaktion aufgetreten ist.

Im Fall einer einmaligen schweren IAR sollte die Infusion bis zum Verschwinden der Symptome gestoppt und eine Behandlung mit Antihistaminika und Paracetamol in Erwägung gezogen werden. Die Infusion kann fortgesetzt werden mit einer Geschwindigkeit, die nur 50 %–25 % derjenigen betragen sollte, bei der die Reaktion aufgetreten ist.

Im Fall einer rezidivierenden mittelschweren IAR oder geplanten Wiederaufnahme der Therapie nach einer einmaligen schweren IAR sollte eine Prämedikation (mit Antihistaminika und Paracetamol und/oder Kortikosteroiden) sowie eine Drosselung der Infusionsgeschwindigkeit auf 50 %–25 % der Geschwindigkeit erwogen werden, bei der die vorherige Reaktion aufgetreten war.

Wie bei jedem intravenös angewendeten proteinhaltigen Arzneimittel sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen vom Allergietyp möglich. Bei Auftreten dieser Reaktionen werden ein sofortiger Abbruch der Behandlung mit Naglazyme und die Einleitung einer entsprechenden medizinischen Behandlung empfohlen. Dabei sind die aktuellen medizinischen Standards für Notfallbehandlungen zu beachten. Bei Patienten, bei denen allergische Reaktionen während der Infusion von Naglazyme auftreten, ist bei einer Reexposition Vorsicht geboten; entsprechend ausgebildetes Personal und die Ausstattung für eine Notfallreanimation (einschließlich Adrenalin (Epinephrin)) muss während der Infusion vorhanden sein. Eine schwere oder potentiell lebensbedrohliche Überempfindlichkeit gilt als Kontraindikation für eine Reexposition, falls die Überempfindlichkeit nicht kontrollierbar ist. Siehe auch Abschnitt 4.3.

Rückenmarkskompression

Rückenmarkskompression (SCC) und eine daraus resultierende Myelopathie ist eine bekannte und schwerwiegende Komplikation, die bei MPS VI auftreten kann. Es gab Nachbeobachtungsberichte über Patienten, die mit Naglazyme behandelt wurden, bei denen erstmalig eine SCC auftrat oder sich eine bestehende SCC verschlechterte und eine chirurgische Dekompression erforderlich

wurde. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer spinalen/Rückenmarks-Kompression (wie Rückenschmerzen, Lähmung der Gliedmaßen unter dem Niveau der Kompression, Harn- und Stuhlinkontinenz) überwacht werden und bei Bedarf eine entsprechende klinische Versorgung erhalten.

Risiko eines akuten Herz-Kreislaufversagens

Vorsicht ist geboten, wenn Naglazyme angewendet wird bei Patienten, die anfällig für eine Hypervolämie sind, z. B. bei Patienten mit einem Gewicht von 20 kg oder weniger, bei Patienten mit akuter Atemwegserkrankung oder bei Patienten mit eingeschränkter Herz- und/oder Atemfunktion, da ein kongestives Herzversagen auftreten kann. Geeignete medizinische Unterstützung und Überwachung sollte während der Naglazyme-Infusion einsatzbereit vorhanden sein, bei einigen Patienten können längere Beobachtungszeiten erforderlich sein, je nach individuellem Bedarf des Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Reaktionen

Bei Naglazyme wurden Typ-III-Immunkomplex-vermittelte Reaktionen einschließlich membranöser Glomerulonephritis beobachtet. Wenn immunvermittelte Reaktionen auftreten, sollte der Abbruch der Gabe von Naglazyme erwogen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Risiken und Vorteile einer erneuten Verabreichung von Naglazyme nach einer immunvermittelten Reaktion sollten abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Natriumbeschränkte Ernährung

Dieses Arzneimittel enthält 0,8 mmol (18,4 mg) Natrium pro Durchstechflasche und wird in 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Dies ist von Patienten, die eine salzarme Ernährung einhalten müssen, zu beachten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Naglazyme liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe unter Abschnitt 5.3). Naglazyme sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Galsulfase in die Muttermilch übergeht. Daher sollte während der Behandlung mit Naglazyme nicht gestillt werden.

Fertilität

Es wurden Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen mit Dosen von bis zu 3 mg/kg/Tag durchgeführt, die keine Hinweise auf

eine eingeschränkte Fertilität oder embryonale/fetale Schädigung durch Naglazyme ergeben haben.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Aufgrund der niedrigen Patientenzahl in klinischen Studien wurden die Daten der unerwünschten Ereignisse (UE) von allen Naglazyme-Studien zusammengefasst und in einer einzigen Sicherheitsanalyse für klinische Studien bewertet.

Alle Patienten, die mit NAGLAZYME behandelt wurden (59/59), meldeten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE). Bei der Mehrheit (42/59; 71 %) der Patienten trat mindestens eine Arzneimittelnebenwirkung auf. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Fieber, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Schüttelfrost, Übelkeit, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Erbrechen und Dyspnoe. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehörten laryngeales Oedem, Apnoe, Fieber, Urtikaria, Atemnot, Angiooedem, Asthma und anaphylaktoide Reaktion.

Infusionsreaktionen werden definiert als Nebenwirkungen wenn sie während der Naglazyme-Infusionen oder bis zum Ende des Infusionstags auftraten, wurden bei 33 der 59 Patienten (56 %), die in fünf klinischen Studien mit Naglazyme behandelt wurden, beobachtet. Infusionsreaktionen traten bereits in der ersten Woche auf oder erst sehr spät – in der 146. Woche – während der Therapie mit Naglazyme; sie traten während Mehrfachinfusionen auf, allerdings nicht immer in aufeinanderfolgenden Wochen. Sehr häufige Symptome dieser Infusionsreaktionen waren Fieber, Schüttelfrost, Ausschlag, Urtikaria und Dyspnoe. Häufige Symptome der Infusionsreaktionen waren Pruritus, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Hypertonie, Kopfschmerzen, Brustkorbschmerz, Erytheme, Husten, Hypotonie, Angiooedem, Atemnot, Tremor, Konjunktivitis, Unwohlsein, Bronchospasmus und Arthralgie.

Die unerwünschten Reaktionen sind in Tabelle 1 nach Systemorganklassen sortiert aufgeführt.

Die Reaktionen sind gemäß der von der MedDRA empfohlenen Konvention für die Häufigkeit aufgeführt.

Sehr häufige unerwünschte Ereignisse sind solche, die bei ≥ 1 von 10 Patienten auftreten. Häufige Reaktionen sind solche, die bei ≥ 1 von 100 bis < 1 von 10 Patienten auftreten. Aufgrund der kleinen Patientenpopulation wird eine Nebenwirkung bei einem einzigen Patienten als häufig klassifiziert.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Reaktionen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen, die während der Post-Marketing-Phase gemeldet wurden sind in

der Häufigkeitskategorie "nicht bekannt" aufgeführt.

Insgesamt trat in der Gesamtheit aller klinischen Studien ein Fall von Schlafapnoe auf.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Andere Reaktionen mit bekannter Häufigkeit wurden aus allen fünf klinischen Studien von 59 Patienten gemeldet.

Reaktionen von nicht bekannter Häufigkeit wurden nach Inverkehrbringen (Post-Marketing-Phase) gemeldet.

Bei vier Patienten < 1 Jahr unterschied sich das Sicherheitsprofil einer höheren Dosis (2 mg/kg/Woche) insgesamt nicht klinisch signifikant von dem der empfohlenen 1 mg/kg/Woche-Dosis und entsprach dem Sicherheitsprofil von Naglazyme bei älteren Kindern.

Immunogenität

Von 59 Patienten, die in den klinischen Studien mit Naglazyme behandelt wurden, wurden 54 auf IgG-Antikörper getestet. 53 der 54 Patienten (98 %) wurden positiv auf IgG-Antikörper gegen Galsulfase getestet.

Anhand der Daten aus drei klinischen Studien wurde mit 48 Patienten eine umfassende Antikörperauswertung vorgenommen.

Obwohl es bei einem größeren Anteil der Patienten mit hohen Gesamtantikörper-Titern zu wiederholten Infusionsreaktionen kam, konnten weder die Häufigkeit noch die Schwere anhand der Galsulfase-Antikörpertiter vorhergesagt werden. Desgleichen lässt die Antikörperentwicklung keine Vorhersage hinsichtlich einer Verminderung der Wirksamkeit zu, auch wenn Patienten mit einem beschränkten Ansprechen bei Ausdauerparametern oder Glykosaminoglykanen (GAGs) im Harn tendenziell höhere Anti-Galsulfase-Titer hatten als diejenigen mit einem guten Ansprechen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das unten aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Einige Patienten haben ihre Gesamtdosis Naglazyme in circa der doppelten empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit erhalten,

Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Naglazyme

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Konvention	Bevorzugte Benennung gemäß MedDRA	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktischer Schock	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis ¹ , Gastroenteritis ¹	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Areflexie ¹ , Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Tremor	Häufig
	Paresthesie	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Konjunktivitis ¹ , Hornhauttrübung ¹	Sehr häufig
Herzkrankungen	Bradykardie, Tachykardie, Zyanose	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenschmerzen ¹ , Hörstörung ¹	Sehr häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie ¹	Sehr häufig
	Hypotonie	Häufig
	Blässe	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe ¹ , Verstopfte Nase ¹	Sehr häufig
	Apnoe ¹ , Husten, Atemnot, Asthma, Bronchospasmus	Häufig
	Kehlkopfödem, Hypoxie, Tachypnoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen ¹ , Nabelhernie ¹ , Erbrechen, Übelkeit	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Angioödem ¹ , Ausschlag ¹ , Urtikaria, Pruritus	Sehr häufig
	Erytheme	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen ¹ , Brustkorbschmerz ¹ , Schüttelfrost ¹ , Unwohlsein ¹ , Fieber	Sehr häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Sehr häufig

¹ Reaktionen, die häufiger im aktiven Arm der Placebo-kontrollierten Studie als im Placebo-Arm auftraten; Häufigkeit von 39 Patienten der verblindeten Phase 3-Studie.

ohne dass offensichtliche unerwünschte Ereignisse auftraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme, ATC-Code: A16AB08.

Mukopolysaccharid-Speicherkrankheiten werden durch einen Mangel an spezifischen lysosomalen Enzymen hervorgerufen, die für den Katabolismus von Glykosaminoglykanen (GAGs) benötigt werden. MPS VI ist eine heterogene und multisystemische Störung, die durch den Mangel an *N*-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatsulfatase gekennzeichnet ist, einer lysosomalen Hydrolase, die die Hydrolyse der Sulfatkomponente des Glykosaminoglykans Dermatan-4-Sulfat katalysiert. Eine herabgesetzte oder fehlende *N*-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatsulfatase-Aktivität resultiert in der Akkumulation von Dermatan-4-Sulfat in vielen Zelltypen und Geweben.

Die Beweggründe für die Enzymersatztherapie liegen in der Wiederherstellung einer ausgeglichenen Enzymaktivität, die ausreicht, um das akkumulierte Substrat zu hydrolysieren und eine weitere Akkumulation zu verhindern.

Gereinigte Galsulfase, eine rekombinante Form der humanen *N*-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatsulfatase, ist ein Glykoprotein mit

einem Molekulargewicht von circa 56 kD. Galsulfase setzt sich nach der Abspaltung des N-Terminus aus 495 Aminosäuren zusammen. Das Molekül enthält 6 N-gebundene Oligosaccharid-Modifikationsstellen. Nach intravenöser Infusion wird Galsulfase rasch aus dem Blutkreislauf entfernt und von Zellen in die Lysosomen aufgenommen, höchstwahrscheinlich über Mannose-6-Phosphatrezeptoren.

Die mit Naglazyme durchgeführten drei klinischen Studien konzentrierten sich auf die Bewertung der systemischen Manifestationen von MPS VI wie Leistungsfähigkeit, Gelenkbeweglichkeit, Gelenkschmerzen und Steifigkeit, Obstruktion der oberen Atemwege, manuelle Geschicklichkeit und Sehschärfe.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naglazyme wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, Phase 3-Studie mit 39 MPS VI-Patienten im Alter von 5 bis 29 Jahren bewertet. Die Mehrzahl der Patienten war bei der Vorstellung von kleinem Wuchs, nur eingeschränkt leistungsfähig und zeigte Symptome des Stütz- und Halteapparates. Patienten, die zu Studienbeginn (baseline) mehr als 5 Meter (m) aber weniger als 250 m in 6 Minuten im Rahmen eines 12-minütigen Gehtests gehen konnten bzw. nach 12 Minuten weniger als 400 m zurückgelegt hatten, wurden in die Studie aufgenommen.

Die Patienten erhielten entweder 1 mg/kg Galsulfase oder ein Placebo jede Woche

über insgesamt 24 Wochen. Der primäre Endpunkt für die Bestimmung der Wirksamkeit war die Zahl der in 12 Minuten in Woche 24 zurückgelegten Meter im Vergleich zur Zahl der zu Studienbeginn (baseline) bewältigten Meter. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren die Geschwindigkeit, mit der Treppen in drei Minuten überwunden werden konnten, und die Glykosaminoglykan-Ausscheidung von behandelten Patienten über den Urin im Vergleich zu den Placebo-behandelten Patienten in Woche 24. Anschließend wurden 38 Patienten in eine offene Erweiterungsstudie aufgenommen, in der sie 1 mg/kg Galsulfase jede Woche erhielten.

Nach 24-wöchiger Therapie war bei mit Naglazyme behandelten Patienten eine Verbesserung bei der in 12 Minuten gehend zurückgelegten Distanz um 92 ± 40 m gegenüber den mit Placebo behandelten Patienten ($p = 0,025$) eingetreten. Bei den behandelten Patienten kam es in dem 3-minütigen Treppensteigtest zu einer Verbesserung von 5,7 Stufen pro Minute gegenüber den mit Placebo behandelten Patienten. Die behandelten Patienten erfuhren auch einen mittleren Rückgang der Glykosaminoglykan-Ausscheidung von $238 \pm 17,8$ µg/mg Kreatinin ($\pm$ Standardfehler [SE]) nach 24-wöchiger Behandlung gegenüber den Placebo-behandelten Patienten. Die GAG-Ergebnisse näherten sich dem normalen Varianzbereich für das Alter in der mit Naglazyme behandelten Gruppe an.

In einer weiteren randomisierten Phase 4-Studie mit 2 Dosierstärken erhielten vier MPS VI-Patienten < 1 Jahr Dosen von 1 bzw. 2 mg/kg/Woche über 53 bis 153 Wochen.

Trotz der Einschränkung durch die sehr kleine Zahl der aufgenommenen Patienten können die folgenden Schlüsse aus dieser Studie gezogen werden:

Die Behandlung mit Naglazyme ergab eine Verbesserung bzw. ein Ausbleiben einer Verschlechterung, des fazialen Dismorphismus. Sie konnte die Progression der Skelettdysplasie und die Entwicklung von Hernien nicht verhindern, ebenso wenig wie die Progression der Hornhauttrübung. Die Wachstumsrate blieb normal über diese begrenzte Nachuntersuchungszeit. Bei allen vier Studienteilnehmern wurde ein besseres Hören zumindest auf einem Ohr festgestellt. Die GAG-Spiegel im Harn fielen um mehr als 70 % ab, was den Werten bei älteren Patienten entsprach.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Galsulfase wurde bei 13 Patienten mit MPS VI bewertet, die 1 mg/kg Galsulfase als 4-stündige Infusion erhielten. Nach 24-wöchiger Behandlung betrug die mittlere ($\pm$ Standardabweichung [SD]) maximale Plasmakonzentration (C_{max}) $2.357 (\pm 1.560)$ ng/ml und die mittlere ($\pm$ SD) Fläche unter der Plasmakonzentration/Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$) $5.860 (\pm 4.184)$ h $\times$ ng/ml. Das mittlere ($\pm$ SD) Verteilungsvolumen (V_z) betrug $316 (\pm 752)$ ml/kg und die mittlere ($\pm$ SD) Plasma-Clearance (CL) $7,9 (\pm 14,7)$ ml/min/kg. Die mittlere ($\pm$ SD) Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) lag bei $22,8 (\pm 10,7)$ Minuten in Woche 24.

Die pharmakokinetischen Parameter bei an der Phase 1 teilnehmenden Patienten blieben langfristig stabil (über mindestens 194 Wochen).

Galsulfase ist ein Protein und wird Erwartungen zufolge über die Peptidhydrolyse verstoffwechselt. Demzufolge dürfte eine eingeschränkte Leberfunktion die Pharmakokinetik von Galsulfase nicht klinisch relevant beeinflussen. Die renale Elimination von Galsulfase spielt für die Clearance wohl nur eine untergeordnete Rolle (siehe unter Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach Einmal- und Mehrfachgaben, allgemeinen Reproduktionstoxizität bzw. embryofetalen Entwicklung bei Ratten bzw. Kaninchen lassen die vorklinisch erhobenen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Untersuchungen zur peri- und postnatalen Toxizität wurden nicht durchgeführt. Ein genotoxisches und kanzerogenes Potential wird nicht erwartet.

Die Ursache für die klinische Relevanz der Hepatotoxizität (Gallengangshyperplasie / periportale Entzündung), wie sie bei klinisch relevanten Dosen in Toxizitätsstudien nach mehrfacher Dosierung bei Affen beobachtet wurde, ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 3 Jahre.

Verdünnte Lösungen: Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für bis zu 4 Tage bei Raumtemperatur (23 °C–27 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte Naglazyme aus Sicherheitsgründen sofort verwendet werden. Falls die Anwendung nicht sofort erfolgt, ist der Anwender für die Dauer und für die Bedingungen der Aufbewahrung während des Gebrauchs verantwortlich. Die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen während des Gebrauchs dürfen 24 Stunden bei 2 °C–8 °C, gefolgt von 24 Stunden bei Raumtemperatur (23 °C–27 °C) nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit Stopfen (silikonisierter Chlorobutylgummi) und einem Verschluss (aus Aluminium) mit Schnappdeckel (Polypropylen).

Packungsgrößen: 1 und 6 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche Naglazyme ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Das Konzentrat für die Herstellung einer Infusionslösung muss mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt werden. Dabei ist auf eine aseptische Arbeitsweise zu achten. Es wird empfohlen, die verdünnte Naglazyme-Lösung den Patienten mit einem Infusions-Set zu infundieren, das mit einem 0,2 µm In-line-Filter ausgestattet ist.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Zubereitung der Naglazyme-Infusionslösung (aseptische Arbeitsweise ist anzuwenden)

Zunächst ist die Zahl der je nach Körpergewicht des einzelnen Patienten für die Verdünnung benötigten Durchstechflaschen zu ermitteln. Diese müssen circa 20 Minuten vorher aus dem Kühlschrank genommen werden, damit sie Raumtemperatur annehmen können.

Vor der Verdünnung muss jede Durchstechflasche optisch auf feste Bestandteile und Verfärbungen kontrolliert werden. Die klare bis leicht trübe und farblose bis blassgelbe Lösung darf keine sichtbaren Partikel enthalten.

Aus einem 250 ml-Infusionsbeutel ist von der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung ein dem Gesamtvolumen des hinzuzufügenden Naglazyme entsprechendes Volumen zu entnehmen und zu verworfen. Für Patienten mit einem Gewicht unter 20 kg und solche, die Gefahr laufen, eine Flüssigkeitsüberlastung zu erleiden, ist die Verwendung von 100 ml-Infusionsbeuteln in Betracht zu ziehen. In diesen Fällen sollte die Infusionsgeschwindigkeit (ml/min) gedrosselt werden, so dass sich die Infusionsdauer über nicht weniger als 4 Stunden erstreckt. Bei Verwendung von 100 ml-Infusionsbeuteln kann das Volumen an Naglazyme direkt dem Infusionsbeutel hinzugefügt werden.

Das Volumen an Naglazyme muss der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung langsam hinzugegeben werden.

Die Lösung muss vor der Infusion sanft geschwenkt werden.

Vor der Anwendung ist die Lösung optisch auf feste Bestandteile zu kontrollieren. Es dürfen nur klare und farblose Lösungen ohne sichtbare Partikel verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/324/001

EU/1/05/324/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

24. Januar 2006

Datum der Verlängerung der Zulassung

26. Januar 2011

10. STAND DER INFORMATION

04/2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt