

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Naglazyme 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 1 mg di galsulfase. Un flaconcino da 5 ml contiene 5 mg di galsulfase.

Galsulfase è una forma ricombinante della N-acetilgalattosammina-4-solfatasi umana ed è prodotto con tecnologia del DNA ricombinante attraverso linee cellulari di ovaio di criceto cinese (CHO).

Eccipienti

Ciascun flaconcino da 5 ml contiene 0,8 mmol (18,4 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione da limpida a lievemente opalescente, di colore da trasparente a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Naglazyme è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con una diagnosi confermata di Mucopolisaccaridosi VI (MPS VI; deficit di N-acetilgalattosammina-4-solfatasi; sindrome di Maroteaux-Lamy) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Come per tutte le disfunzioni lisosomiali genetiche, è di fondamentale importanza, specialmente nelle forme più severe, intraprendere il trattamento il più precocemente possibile, prima della comparsa di manifestazioni cliniche non reversibili della malattia.

Il trattamento con Naglazyme deve essere effettuato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da MPS VI o da altre malattie metaboliche ereditate. La somministrazione di Naglazyme deve essere eseguita in un' appropriata struttura clinica nella quale siano prontamente disponibili attrezzature per la rianimazione in caso di emergenza.

Posologia

Il regime di dosaggio raccomandato per galsulfase è di 1 mg/kg di peso corporeo da somministrare una volta a settimana sotto forma di infusione endovenosa in un arco di 4 ore.

Pazienti particolari

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di Naglazyme nei pazienti di età superiore ai 65 anni non sono state ancora stabilite e non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Insufficienza renale ed epatica

La sicurezza e l'efficacia di Naglazyme nei pazienti con insufficienza renale o epatica non sono state valutate (vedere paragrafo 5.2) e non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante una posologia alternativa.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Naglazyme nella popolazione pediatrica. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1.

Modo di somministrazione

La velocità di infusione iniziale dev'essere regolata in modo da somministrare circa il 2,5% dell'intera soluzione nella prima ora, e la parte rimanente (circa il 97,5%) nelle 3 ore successive.

Considerare l'impiego di sacche di infusione da 100 ml in pazienti soggetti a sovraccarico volemico e con peso inferiore ai 20 kg; in tal caso la velocità di infusione (ml/min) deve essere ridotta in modo tale che la durata complessiva non sia inferiore alle 4 ore.

Per informazioni sul pre-trattamento vedere paragrafo 4.4 e per ulteriori informazioni vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità grave o potenzialmente fatale al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, se tale ipersensibilità non è controllabile.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Gestione di vie respiratorie compromesse

E' necessario prestare particolare attenzione nel trattamento e nella cura di pazienti con compromissione della vie respiratorie, limitando o controllando attentamente l'uso degli antistaminici e di altri medicinali ad azione sedativa. Si deve anche considerare l'applicazione di una pressione positiva nelle vie aeree durante il sonno oltre all'esecuzione di una tracheotomia in situazioni clinicamente appropriate.

Può essere necessario ritardare le infusioni di Naglazyme nei pazienti che presentano una malattia acuta febbrile o respiratoria.

Gestione delle reazioni associate all'infusione

I pazienti trattati con Naglazyme hanno sviluppato reazioni associate all'infusione (IAR), definite come qualsiasi reazione avversa verificatasi durante un'infusione o entro la fine della giornata in cui è stata eseguita l'infusione stessa (vedere paragrafo 4.8).

Sulla base dei dati clinici ricavati durante le sperimentazioni cliniche con Naglazyme, è prevedibile che la maggior parte dei pazienti sviluppi anticorpi IgG verso galsulfase entro 4-8 settimane dall'inizio del trattamento. Nelle sperimentazioni cliniche con Naglazyme, le reazioni legate all'infusione sono generalmente state controllate interrompendo o rallentando la velocità dell'infusione e (pre-) trattando il paziente con antistaminici e/o antipiretici (paracetamolo), consentendo così la prosecuzione del trattamento.

Poiché l'esperienza sulla ripresa del trattamento dopo un'interruzione prolungata è limitata, è necessario prestare particolare cautela in questi casi a causa di un possibile aumentato rischio di una reazione da ipersensibilità.

Per ridurre al minimo la possibilità di reazioni legate all'infusione, con la somministrazione di Naglazyme si raccomanda di somministrare ai pazienti un pre-trattamento (antistaminici con o senza antipiretici) circa 30-60 minuti prima dell'inizio dell'infusione.

In caso di una reazione legata all'infusione di grado lieve o moderato, si deve considerare un trattamento con antistaminici e paracetamolo e/o una diminuzione della velocità di infusione in misura della metà della velocità d'infusione alla quale si è verificata la reazione.

In caso di una reazione grave singola, è necessario sospendere l'infusione fino alla risoluzione dei sintomi e si deve considerare un trattamento a base di antistaminici e paracetamolo. L'infusione potrà riprendere, diminuendo la sua velocità del 50% – 25% della velocità alla quale si è verificata la reazione.

In caso di una reazione ricorrente moderata o di ripresa della somministrazione dopo una reazione grave singola, si deve considerare la somministrazione di un pretrattamento (antistaminici e paracetamolo e/o corticosteroidi) ed una riduzione della velocità dell'infusione in misura del 50% – 25% della velocità alla quale si è verificata la precedente reazione.

Come per qualsiasi altro prodotto a base di proteine per uso endovenoso, esiste la possibilità che si manifestino gravi reazioni allergiche da ipersensibilità. In tale caso è necessario sospendere immediatamente la somministrazione di Naglazyme e iniziare una terapia medica appropriata. E' necessario osservare gli standard medici correnti per la terapia d'emergenza. In pazienti che hanno già subito reazioni allergiche durante un'infusione con Naglazyme è necessario usare prudenza nel riprendere la somministrazione; durante le infusioni devono essere disponibili personale con addestramento adeguato e strumenti per la rianimazione di emergenza (inclusa l'epinefrina). Un'ipersensibilità grave o potenzialmente fatale costituisce una controindicazione alla ripresa del trattamento, se tale ipersensibilità non è controllabile. Vedere anche paragrafo 4.3.

Compressione del midollo spinale o cervicale

La compressione del midollo spinale o cervicale (*Spinal/Cervical Cord Compression, SCC*) con conseguente mielopatia è una complicanza nota e grave che può essere attribuita alla MPS VI. Vi sono state segnalazioni post-commercializzazione di pazienti trattati con Naglazyme che hanno manifestato insorgenza o peggioramento di SCC con necessità di chirurgia decompressiva. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di compressione del midollo spinale/cervicale (inclusi dolore dorsale, paralisi degli arti sotto il livello della compressione, incontinenza urinaria e fecale) e sottoposti a trattamenti clinici appropriati.

Rischio di insufficienza cardio-respiratoria acuta

Si deve usare cautela quando si somministra Naglazyme a pazienti soggetti a sovraccarico volêmico, come i pazienti con peso pari o inferiore ai 20 kg, i pazienti con malattia respiratoria acuta preesistente o i pazienti con funzione cardiaca e/o respiratoria compromessa, perché può insorgere insufficienza cardiaca congestizia. Durante l'infusione di Naglazyme devono essere prontamente disponibili misure di supporto e monitoraggio medico appropriate; alcuni pazienti potrebbero avere necessità di tempi di osservazione prolungati che devono essere basati sulle esigenze individuali del singolo paziente (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni immuno-mediate

Con Naglazyme sono state osservate reazioni mediate da immunocomplessi di tipo III, compresa la glomerulonefrite membranosa. In caso di reazioni immuno-mediate, si deve considerare la sospensione della somministrazione di Naglazyme e si deve iniziare una terapia medica appropriata. Si

devono considerare i rischi e i benefici della ri-somministrazione di Naglazyme dopo una reazione immuno-mediata (vedere paragrafo 4.2).

Dieta a basso contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 0,8 mmol (18,4 mg) di sodio per flaconcino ed è somministrato in soluzione di cloruro di sodio da 9 mg/ml per iniezione (vedere paragrafo 6.6). Da prendere in considerazione in pazienti in dieta controllata per il sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte a Naglazyme. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza o sullo sviluppo embrionale e fetale (vedere paragrafo 5.3). Naglazyme non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Non è noto se galsulfase sia eliminato nel latte materno, quindi durante il trattamento con Naglazyme è necessario sospendere l'allattamento al seno.

Fertilità

Studi sulla riproduzione sono stati condotti sui ratti e sui conigli a dosi fino a 3 mg/kg/die e non hanno rivelato alcuna evidenza di alterazioni nella fertilità o Danni all'embrione o al feto a causa di Naglazyme

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Dato il basso numero di pazienti partecipanti agli studi clinici, tutti i dati riguardanti gli eventi avversi (AE) raccolti negli studi condotti su Naglazyme sono stati aggregati e valutati in un'unica, singola analisi sulla sicurezza negli studi clinici.

Tutti i pazienti trattati con NAGLAZYME (59/59) hanno segnalato almeno un AE. La maggioranza (42/59; 71%) dei pazienti ha subito almeno una Reazione Avversa da Farmaco (ADR). Le reazioni avverse più comuni sono state piressia, rash cutaneo, prurito, orticaria, brividi/rigidità, nausea, cefalea, dolore addominale, vomito e dispnea. Fra le reazioni avverse gravi vi sono stati edema laringeo, apnea, piressia, orticaria, distress respiratorio, angioedema, asma e reazione anafilattoide.

Le reazioni da infusione, definite come reazioni avverse verificatesi durante un'infusione di Naglazyme o entro il giorno in cui è stata praticata l'infusione, sono state osservate in 33 (56%) dei 59 pazienti trattati con Naglazyme nell'ambito di cinque studi clinici. Le reazioni all'infusione sono insorte già alla settimana 1 e fino alla settimana 146 del trattamento con Naglazyme, e si sono verificate nel corso di più infusioni, sebbene non sempre in settimane consecutive. I sintomi più comuni di tali reazioni da infusione sono stati piressia, brividi/rigidità, rash cutaneo, orticaria e dispnea. Sintomi comuni di reazione da infusione sono stati prurito, vomito, dolore addominale, nausea, ipertensione, cefalea, dolore toracico, eritema, tosse, ipotensione, angioedema, distress respiratorio, tremito, congiuntivite, malessere, broncospasmo ed artralgia.

Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 1 secondo la classificazione per sistemi e organi.

Le ADR sono elencate secondo la convenzione MedDRA della frequenza. Le reazioni avverse molto comuni sono quelle verificatesi con una frequenza $\geq 1/10$. Le reazioni comuni sono quelle verificatesi con una frequenza da $\geq 1/100$ a $< 1/10$. Dato il basso numero di pazienti, una reazione avversa verificatasi in un solo paziente è classificata come comune.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse segnalate durante il periodo di post marketing sono comprese nella categoria di frequenza "non nota".

In totale si è verificato un unico caso di apnea durante il sonno in tutti gli studi clinici.

Tabella 1: Frequenza di reazioni avverse da farmaco con Naglazyme

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Terminologia MedDRA	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi, shock	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Faringite ¹ , gastroenterite ¹	Molto comune
Patologie del sistema nervoso	Areflessia ¹ , cefalea	Molto comune
	Tremore	Comune
	Parestesia	Non nota
Patologie dell'occhio	Congiuntivite ¹ , opacizzazione della cornea ¹	Molto comune
Patologie cardiache	Bradicardia, tachicardia, cianosi	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otalgia ¹ , menomazione dell'udito ¹	Molto comune
Patologie vascolari	Iperensione ¹	Molto comune
	Ipotensione	Comune
	Pallore	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea ¹ , congestione nasale ¹	Molto comune
	Apnea ¹ , tosse, stress respiratorio, asma, broncospasma	Comune
	Edema laringeo, ipossia, tachipnea	Non nota
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale ¹ , ernia ombelicale ¹ , vomito, nausea	Molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema ¹ , rash cutaneo ¹ , orticaria, prurito	Molto comune
	Erythema	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore ¹ , dolore toracico ¹ , rigidità ¹ , malessere ¹ , piressia	Molto comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Arthralgia	Molto comune

¹Reazioni segnalate più di frequente nel braccio attivo che nel braccio placebo dello studio controllato verso placebo; frequenza determinata sui 39 pazienti dello studio di fase 3 in cieco.

Altre reazioni con frequenza nota sono state segnalate da 59 pazienti trattati con Naglazyme nell'ambito di tutti i cinque studi clinici.

Le reazioni con frequenza non nota sono quelle segnalate nel periodo post-marketing.

In quattro pazienti <1 anno di età, il profilo di sicurezza generale di una dose maggiore (2 mg/kg/settimana) non differiva in maniera clinicamente significativa da quello della dose raccomandata di 1 mg/kg/settimana, ed era coerente con il profilo di sicurezza di Naglazyme in bambini più grandi.

Immunogenicità

In 54 dei 59 pazienti trattati con Naglazyme negli studi clinici, sono stati testati gli anticorpi IgG. Cinquantatré (53) pazienti su 54 (98%) sono risultati positivi agli anticorpi IgG verso galsulfase.

Un'analisi globale degli anticorpi, sulla base dei dati emersi da tre studi clinici, è stata eseguita su 48 pazienti.

Sebbene una maggiore percentuale di soggetti con valori elevati di anticorpi totali abbia manifestato ripetute reazioni alle infusioni, non è stato possibile, sulla base dei valori degli anticorpi verso galsulfase, prevedere la frequenza o la gravità di tali reazioni.

Similmente, lo sviluppo di anticorpi non è un predittore di una minore efficacia, sebbene i soggetti con una risposta limitata della resistenza o con valori ridotti dei glicosaminoglicani (GAG) urinari tendessero a presentare picchi più elevati dei valori di anticorpi verso galsulfase rispetto ai soggetti che rispondevano bene.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Numerosi pazienti hanno ricevuto la loro dose complessiva di Naglazyme ad una velocità di quasi il doppio di quella raccomandata senza manifestare alcuna reazione avversa palese.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Altri prodotti per l'apparato gastrointestinale e del metabolismo - Enzimi, Codice ATC: A16AB08.

I disturbi di accumulo di mucopolisaccaridi sono provocati da un deficit di enzimi lisosomiali specifici necessari per il catabolismo dei glicosamminoglicani (GAG). La MPS VI è un disturbo eterogeneo che coinvolge molti sistemi, caratterizzato da un deficit di N-acetilgalattosammina-4-solfatasi, una idrolasi lisosomiale che catalizza l'idrolisi della frazione solfata del glicosamminoglicano, dermatan solfato. Un'attività diminuita o assente della N-acetilgalattosammina-4-solfatasi si traduce nell'accumulo di dermatan solfato in molti tipi di cellule e tessuti.

Il razionale per la terapia sostitutiva enzimatica consiste nel ripristino di un livello di attività enzimatica tale da idrolizzare il substrato accumulato e da prevenire un ulteriore accumulo.

Il galsulfase depurato, una forma ricombinante della N-acetilgalattosammina-4-solfatasi, è una glicoproteina con peso molecolare di circa 56 kD. Galsulfase è costituito da 495 amminoacidi dopo cleavage del N-terminale. La molecola contiene 6 siti di modificazione degli oligosaccaridi 6 N-

linked. Dopo infusione endovenosa, galsulfase viene rimosso rapidamente dal circolo ed è raccolto dalle cellule nei lisosomi, probabilmente attraverso recettori del mannosio 6 fosfato.

I tre studi clinici con Naglazyme erano centrati sulla valutazione delle manifestazioni generali della MPS VI come resistenza, mobilità articolare, dolore articolare e rigidità, ostruzione delle prime vie aeree, destrezza manuale e acutezza visiva.

La sicurezza e l'efficacia di Naglazyme sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di Fase 3, condotto su 39 pazienti con MPS VI, di età compresa fra 5 e 29 anni. La maggior parte dei pazienti si presentava con bassa statura, ridotta resistenza, e sintomi muscoloscheletrici. Sono stati arruolati nello studio i pazienti che in un *Walk test* di 12 minuti erano capaci di camminare per più di 5 metri, ma meno di 250 metri, in 6 minuti o meno di 400 m al timepoint iniziale di 12 minuti.

I pazienti hanno ricevuto in alternativa 1 mg/kg di galsulfase o di placebo ogni settimana per un totale di 24 settimane. L'endpoint principale d'efficacia era il numero di metri percorsi in 12 minuti dopo 24 settimane rispetto al numero di metri percorsi all'inizio. Gli endpoint secondari di efficacia erano il numero di scale salite in tre minuti e l'eliminazione urinaria di glicosamminoglicani dei pazienti trattati con il medicinale rispetto ai pazienti trattati con placebo, dopo 24 settimane. Trentotto pazienti sono stati successivamente arruolati per partecipare ad uno studio *open label* di prolungamento e nel quale essi hanno ricevuto 1 mg/kg di galsulfase ogni settimana.

Dopo 24 settimane di terapia, i pazienti trattati con Naglazyme hanno esibito un miglioramento di 92 ± 40 metri nella distanza percorsa a piedi in 12 minuti rispetto ai pazienti trattati con placebo ($p = 0,025$). I pazienti hanno mostrato un miglioramento pari a 5,7 scale per minuto nella prova di Salita di Scale della durata di 3 minuti rispetto ai pazienti trattati con placebo. I pazienti trattati hanno anche presentato una diminuzione media dell'eliminazione dei glicosamminoglicani pari a $238 \pm 17,8$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina (\pm Errore Standard [SE]) dopo 24 settimane di trattamento rispetto ai pazienti trattati con placebo. I valori relativi ai GAG erano vicini ai valori normali per l'età dei pazienti nel gruppo trattato con Naglazyme.

In un ulteriore studio di fase 4, randomizzato, a due dosi, Quattro pazienti con MPS VI di età <1 anno sono stati trattati con 1 o 2 mg/kg/settimana per 53 – 153 settimane.

Sebbene limitate dall'esiguo numero di pazienti arruolati, le conclusioni che possono essere tratte da questo studio sono le seguenti:

Il trattamento con Naglazyme ha dimostrato un miglioramento, o mancanza di peggioramento, del dismorfismo facciale. Non ha impedito la progressione della displasia scheletrica e lo sviluppo di ernie e tantomeno la progressione dell'offuscamento corneale. Il tasso di crescita è rimasto normale in questo periodo di follow-up limitato. Un miglioramento dell'udito è stato notato in almeno uno dei quattro soggetti. I livelli di GAG urinario sono diminuiti di oltre il 70%, coerentemente con i risultati in pazienti più grandi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di galsulfase è stata valutata in 13 pazienti con MPS VI che hanno ricevuto 1 mg/kg di galsulfase sotto forma di un'infusione di 4 ore. Dopo 24 settimane di trattamento la massima concentrazione plasmatica media (C_{max}) (\pm Deviazione Standard [DS]) era di $2357 (\pm 1560)$ ng/ml e l'area media (\pm SD) sotto la curva tempo-concentrazione (AUC_{0-t}) era di $5860 (\pm 4184)$ h \times ng/ml. Il volume medio di distribuzione (V_z) (\pm SD) era di $316 (\pm 752)$ ml/kg e la clearance plasmatica media (CL) (\pm SD) era di $7,9 (\pm 14,7)$ ml/min/kg. L'emivita di eliminazione media ($t_{1/2}$) (\pm SD) era di $22,8 (\pm 10,7)$ minuti dopo 24 settimane.

I parametri farmacocinetici nei pazienti della Fase 1 sono rimasti stabili nel lungo termine (per almeno 194 settimane).

Galsulfase è una proteina ed è prevedibile che questa venga degradata metabolicamente per idrolisi peptidica. Di conseguenza, non si prevede che una funzionalità epatica deficitaria possa influire in misura clinicamente significativa sulla farmacocinetica di galsulfase. L'eliminazione renale di galsulfase è ritenuta una via minore per la clearance (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità per somministrazioni singole e ripetute, o sulla funzione riproduttiva generale o sullo sviluppo embrio-fetale condotti nei ratti o nei conigli. La tossicità peri- e post-natale non è stata studiata. Non è prevedibile un potenziale genotossico e cancerogeno.

La causa della rilevanza clinica della tossicità epatica (iperplasia dei dotti biliari/infiammazione periportale) osservata nello studio con somministrazioni ripetute di dosi clinicamente rilevanti nelle scimmie non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro,
Sodio fosfato monobasico monoidrato,
Sodio fosfato bibasico eptaidrato,
Polisorbato 80,
Acqua per preparazioni iniettabili,

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro: 3 anni.

Soluzioni diluite: la stabilità chimica e fisica della soluzione durante l'uso è stata dimostrata per un periodo fino a 4 giorni a temperatura ambientale (23 °C - 27 °C).

Da un punto di vista di sicurezza microbiologica, Naglazyme deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione della soluzione durante la somministrazione sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono comunque superare di norma le 24 ore ad una temperatura di 2°C - 8°C e successivamente fino a 24 ore a temperatura ambiente (23°C - 27°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino (vetro tipo I) con tappo (gomma siliconizzata clorobutilica) e sigillo (alluminio) con tappino flip-off (polipropilene).

Confezioni: 1 e 6 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino di Naglazyme è monouso. Il concentrato per soluzione da infusione deve essere diluito in una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per infusione usando una tecnica asettica. Si raccomanda di somministrare la soluzione diluita di Naglazyme attraverso un dispositivo per infusione dotato di un filtro su linea da 0,2 µm.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Preparazione dell'infusione con Naglazyme (utilizzare una tecnica asettica)

I flaconcini da diluire, il cui numero è determinato in base al peso del singolo paziente, devono essere rimossi dal frigorifero circa 20 minuti prima della preparazione, per portarli a temperatura ambiente.

Prima della diluizione, ciascun flaconcino deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di materiale sospeso e alterazione del colore. La soluzione deve avere un aspetto da limpido a leggermente opalescente e di colore da trasparente a giallo chiaro e deve essere priva di particelle sospese visibili.

Da una sacca per infusione da 250 ml aspirare e gettare via un volume di soluzione per infusione 9 mg/ml (0,9%) pari al volume complessivo di Naglazyme da aggiungere. Per i pazienti suscettibili ad accumulo di liquidi e che pesano meno di 20 kg si devono considerare sacche da infusione da 100 ml; in questo caso la velocità d'infusione (ml/min) deve essere ridotta in modo che la durata complessiva dell'infusione rimanga non inferiore a 4 ore. Quando si usano sacche da 100 ml, il volume di Naglazyme può essere aggiunto direttamente nella sacca da infusione.

Il volume di Naglazyme deve essere aggiunto lentamente alla soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

Prima dell'infusione, la soluzione deve essere miscelata delicatamente.

Prima dell'uso la soluzione deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particelle sospese. Si devono utilizzare soltanto soluzioni limpide ed incolori prive di particelle visibili sospese.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/324/001

EU/1/05/324/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 gennaio 2006

Data dell'ultimo rinnovo: 26 gennaio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/YYYY

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

BioMarin Pharmaceutical Inc.
46 Galli Drive, Novato, CA 94949
Stati Uniti d'America

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).