# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler.

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NAGLAZYME 1 mg/ml infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**
Çözeltinin her 1 ml'si 1 mg galsülfaz içerir. 5 ml'lik bir flakonda 5 mg galsülfaz bulunur.

Galsülfaz, insan N-asetilgalaktozamin 4-sülfatazın rekombinant bir formudur ve memeli Çin Hamster Overi (CHO) hücre dizisi kullanılarak rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir.

**Yardımcı maddeler:**
Her bir 5 ml flakon, 0,8 mmol (18,4 mg) sodyum içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1.'e bkz.

## 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk konsantre steril çözelti.
Berrak - hafif opalesan ve renksiz veya açık sarıya kadar değişen renkte bir çözeltidir.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Doğrulanmış Mukopolisakkaridoz VI tanısı (MPS VI; N-asetilgalaktozamin 4-sülfataz eksikliği; Maroteaux-Lamy sendromu) konmuş hastalarda, uzun süreli enzim replasman tedavisi için endikedir (Bkz. bölüm 5.1).

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tüm lizozomal genetik hastalıklarda olduğu gibi en önemli konu, özellikle hastalığın ciddi formlarında, hastalığın geri dönüşümsüz klinik bulguları ortaya çıkmadan önce, tedavinin mümkün olduğu kadar erken başlatılmasıdır.

NAGLAZYME tedavisi, MPS VI veya diğer kalıtsal metabolik hastalıkların tedavisinde deneyimli bir doktorun gözetimi altında yapılmalıdır. NAGLAZYME, acil durumlarda kullanılmak üzere resüsitasyon gereçlerinin hazır bulunduğu, uygun klinik koşullarda uygulanmalıdır.

**Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:**
Galsülfaz için önerilen doz, haftada bir kez 4 saat süreyle intravenöz infüzyon uygulama şeklinde, 1 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83RG83RG83ZmxXSHY3M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

**Uygulama şekli:**
İnfüzyonun başlamasından 30 ile 60 dakika önce, antipiretik olan veya olmayan şekilde, antihistaminikler ile bir ön tedavi uygulanması önerilir (Bkz. bölüm 4.4).

Başlangıç infüzyon hızı, toplam çözeltinin yaklaşık %2,5'luk kısmı ilk 1 saat içinde verilecek şekilde ayarlanır. Kalan hacmin uygulanması (yaklaşık %97,5) izleyen 3 saat içinde tamamlanır.

Sıvı hacmi yüklenmesine duyarlı ve vücut ağırlığı 20 kg'ın altında olan hastalar için 100 ml infüzyon torbaları düşünülmelidir. Bu durumda, infüzyon hızı (ml/dk) azaltılmalıdır, böylece toplam uygulama süresi 4 saatten daha kısa olmayacaktır.

Daha fazla kullanım bilgisi için Bkz. bölüm 6.6.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**
**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**
Renal veya hepatik yetmezliği olan hastalarda NAGLAZYME'in güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir (Bkz. bölüm 5.2) ve bu hastalar için alternatif bir doz rejimi önerilememektedir.

**Pediyatrik popülasyon:**
Pediyatrik popülasyona uygulandığında NAGLAZYME için özel bir önlem gerekliliğine dair bir kanıt yoktur. Mevcut veriler Bölüm 5.1'de açıklanmıştır.

**Geriyatrik popülasyon:**
65 yaşın üzerindeki hastalarda NAGLAZYME'in etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir ve bu hastalar için alternatif bir doz rejimi önerilememektedir.

## 4.3. Kontrendikasyonlar

Galsülfaza veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere karşı kontrol edilemeyen şiddetli veya hayatı tehdit edici bir alerjik reaksiyonu olan hastalarda kontrendikedir.

## 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Solunum yolu bozukluklarının yönetimi
Solunum yolu bozuklukları olan hastaların yönetimi ve tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda, antihistaminik ve diğer sedatif ilaçların kullanımı sınırlandırılmalı veya dikkatle izlenmelidir. Klinik olarak gerekli durumlarda, uyku sırasında pozitif solunum yolu basıncının sağlanması ile birlikte potansiyel bir trakeostomi uygulaması da düşünülmelidir.

Akut febril veya respiratuvar hastalık gösteren hastalarda NAGLAZYME infüzyonunun ertelenmesi gerekebilir.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonların yönetimi
NAGLAZYME ile tedavi edilen hastalarda infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar gelişmiştir. İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar, 'infüzyon sırasında veya infüzyonun yapıldığı günün sonuna kadar ortaya çıkan advers reaksiyonlar' olarak tanımlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

NAGLAZYME ile yürütülen klinik çalışmalarda elde edilen verilere dayanarak, hastaların büyük çoğunluğunun, tedavinin başlamasından sonraki 4-8 hafta içinde galsülfaza karşı IgG antikorları geliştirmesi beklenir.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83RG83RG83ZmxXSHY3M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

NAGLAZYME ile yapılan klinik çalışmalarlarda, infüzyona bağlı reaksiyonlar, infüzyon hızının yavaşlatılması veya infüzyona ara verilmesiyle ve hastalara antihistaminik ve/veya antipiretik ilaçlarla (parasetamol) ön tedavi yapılmasıyla genellikle kontrol edilebilir. Böylece hastaların tedaviye devam etmesi sağlanabilir.

Tedaviye uzun bir süre ara verilmesinin ardından tedaviye yeniden başlanması durumu ile ilgili deneyim az olduğundan, bu durumda, teorik olarak hipersensitivite reaksiyonu riski artacağından, uygulamada dikkatli olunmalıdır.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların ortaya çıkma potansiyelini en aza indirmek için, NAGLAZYME infüzyonunun başlamasından yaklaşık 30-60 dakika önce, hastalara ön tedavi ilaçlarının (antipiretiklerle birlikte veya tek başına antihistaminikler) uygulanması önerilmektedir.

Hafif veya orta dereceli bir infüzyonla ilişkili reaksiyon oluşması halinde, antihistaminikler ve parasetamol ile tedavi düşünülmeli ve/veya infüzyon hızı, reaksiyonun görüldüğü zamandaki hızın yarısına düşürülmelidir.

İnfüzyonla ilişkili tek bir şiddetli reaksiyon ortaya çıkması halinde, semptomlar düzelinceye kadar infüzyon durdurulmalı ve antihistaminikler ve parasetamol ile tedavi düşünülmelidir. İnfüzyon hızı, reaksiyonun görüldüğü andaki infüzyon hızının %50-%25'ine düşürülerek, tedaviye tekrar başlanabilir.

Eğer, orta dereceli tekrarlayan bir infüzyonla ilişkili reaksiyon ortaya çıkar veya tek bir şiddetli infüzyonla ilişkili reaksiyon sonrasında yeniden uygulama ile aynı reaksiyon yeniden görülürse, ön tedavi (antihistaminikler ve parasetamol ve/veya kortikosteroidler) düşünülmeli ve infüzyon hızı, bir önceki reaksiyonun ortaya çıktığı andaki infüzyon hızının %50-%25'ine düşürülmelidir.

İntravenöz yolla kullanılan diğer protein ürünlerinde olduğu gibi, şiddetli alerjik tipte hipersensitivite reaksiyonlarının ortaya çıkması mümkündür. Eğer bu reaksiyonlar ortaya çıkarsa, NAGLAZYME tedavisinin derhal durdurulması ve uygun tıbbi tedavinin başlatılması önerilir. Acil tedavi için geçerli tıbbi standartlar dikkate alınmalıdır. NAGLAZYME infüzyonu sırasında alerjik reaksiyon gösteren hastalarda, ilacın yeniden verilmesi sırasında aynı reaksiyonların tekrarlaması olasılığına karşı dikkatli olunmalı, infüzyonlar sırasında uygun şekilde eğitilmiş personel ve acil resüsitasyon için gerekli olabilecek ilaç (epinefrin dahil) ve gereçler hazır bulundurulmalıdır. Hipersensitivite reaksiyonları kontrol altına alınamaz ise, şiddetli veya hayati tehlike oluşturabilecek hipersensitivite reaksiyonları, ilacın yeniden uygulanması açısından kontrendikasyon oluşturur (bkz. Bölüm 4.3).

Spinal veya servikal kord basısı

Miyelopati ile sonuçlanan spinal/servikal kord basısı (SSB), MPS VI hastalığına bağlı olabilen, ciddi ve bilinen bir komplikasyondur. Pazarlama sonrası dönemde, NAGLAZYME ile tedavi edilen hastalarda dekompresyon ameliyatı gerektiren spinal/servikal kord basısı ortaya çıkan veya kötüleşen durumlar bildirilmiştir. Hastalar spinal/servikal kord basısı (sırt ağrısı, kompresyon düzeyinin altında kalan ekstremitelerde paralizi, idrar ve fekal inkontinans dahil) açısından dikkatle izlenmeli ve uygun klinik takip yapılmalıdır.

Akut kardiyorespiratuvar yetmezliği riski

NAGLAZYME; aşırı sıvı hacmine duyarlı (örneğin 20 kg veya daha hafif hastalarda, akut altta yatan solunum hastalığı olan veya kalp ve/veya solunum fonksiyonlarında bozulma olan) hastalarda konjestif kalp yetmezliğine sebep olabileceği için uygulanırken dikkatli olunmalıdır. NAGLAZYME

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUvRG83RG83RG83ZmxXSHY3M0Fy. Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

infüzyonu sırasında uygun tıbbi destek ve izleme önlemleri hazır bulundurulmalıdır. Bazı hastalar için bireysel ihtiyaçlarından kaynaklı uzun süreli gözlem gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

İmmun sistem aracılı reaksiyonlar
NAGLAZYME ile membranöz glomerülonefrit dahil olmak üzere Tip III immün kompleks aracılı reaksiyonlar gözlenmiştir. İmmün sistem aracılı reaksiyonlar meydana gelirse, NAGLAZYME uygulamasının kesilmesi düşünülmeli ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır. İmmün sistem aracılı bir reaksiyonu takiben NAGLAZYME'nin yeniden uygulanmasının riskleri ve faydaları dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Sodyum kısıtlı diyet
Bu ilaç, her bir flakonda 0,8 mmol (18,4 mg) sodyum içerir ve 9 mg/ml sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisinde uygulanır (bkz. Bölüm 6.6). Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Takip edilebilirlik:
Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

**4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**
Gebelik kategorisi: B

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**
NAGLAZYME için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.
Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar NAGLAZYME ile tedavi olurken dikkatli olmalıdırlar.

**Gebelik dönemi**
NAGLAZYME gebelikte kesin gerekli görülmedikçe kullanılmamalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim/doğum ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı herhangi bir zararlı etki olmadığını göstermektedir. (Bkz. bölüm 5.3).

**Laktasyon dönemi**
Galsülfazın süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle NAGLAZYME tedavisi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

**Üreme yeteneği/ Fertilite**
Üreme çalışmaları sıçanlarda ve tavşanlarda 5 mg/kg/gün dozlarına kadar yapılmıştır ve NAGLAZYME'e bağlı fertilite bozukluğu veya embriyo/fetüs üzerinde zararlı bir etki ortaya

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83RG83RG83ZmxXSHY3M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

koymamıştır.

**4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**
Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

**4.8. İstenmeyen etkiler**

Klinik çalışmalarda hasta sayısının az olmasına bağlı olarak, NAGLAZYME çalışmalarından elde edilen advers olay verileri toplanmış ve tek bir klinik güvenlilik analizinde değerlendirilmiştir.

NAGLAZYME tedavisi alan hastaların tümü (59/59) en az bir advers olay bildirmiştir. Hastaların çoğunluğunda (42/59; %71) en az bir ilaç advers reaksiyonu ortaya çıkmıştır. En yaygın advers reaksiyonlar, ateş, döküntü, kaşıntı, ürtiker, titreme/rigor, bulantı, baş ağrısı, abdominal ağrı, kusma ve dispnedir. Bildirilen ciddi advers reaksiyonlar arasında larinks ödemi, apne, ateş, ürtiker, respiratuvar distres, anjiyoödem, astım ve anaflaktoid reaksiyon da bulunmaktadır.

Yapılan 5 klinik çalışmada NAGLAZYME ile tedavi edilen 59 hastanın 33'ünde (%56) infüzyon sırasında veya infüzyon gününün sonuna kadar, advers reaksiyonlar olarak tanımlanan infüzyon reaksiyonları gözlenmiştir. İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar, NAGLAZYME tedavisinin 1. haftası gibi çok erken bir dönemde ortaya çıktığı gibi, 146. haftası gibi geç bir dönemde de gözlenmiş ve her zaman birbirini izleyen haftalarda olmasa da, çoklu infüzyonlar sırasında görülmüştür. Bu infüzyon reaksiyonlarının çok yaygın sıklıkta görülenleri, ateş, titreme/rigor, döküntü, ürtiker ve dispnedir. Yaygın sıklıkta olanları, prurit, kusma, abdominal ağrı, bulantı, hipertansiyon, baş ağrısı, göğüs ağrısı, eritem, öksürük, hipotansiyon, anjiyoödem, respiratuvar distres, tremor, konjunktivit, kırıklık, bronkospazm ve artraljidir.

Advers reaksiyonlar Sistem Organ Sınıflamasına göre Tablo 1'de listelenmiştir.

Advers reaksiyonlar MedDRA sıklık tanımlamasına göre listelenmiştir:

Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Hasta popülasyonunun düşük olmasına bağlı olarak, tek bir hastada görülen advers reaksiyon "yaygın" olarak sınıflandırılmıştır.

Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırası ile sunulmuştur.

Pazarlama sonrası dönemde bildirilen advers reaksiyonlar, "bilinmiyor" sıklık kategorisine dahil edilmiştir.

Yürütülmüş bulunan tüm klinik çalışmalar genelinde, bir uyku apnesi vakası görülmüştür.

**Tablo 1: NAGLAZYME ile advers ilaç reaksiyon sıklığı**

| **MedDRA Sistem organ sınıfı** | **MedDRA Tercih edilen terim** | **Sıklık** |
|---|---|---|
| **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar** | Farenjit[1]<br>Gastroenterit[1] | Çok yaygın |
| **Bağışıklık sistemi hastalıkları** | Anaflaksi<br>Şok | Bilinmiyor |

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUvRG8BRG83RG83ZmxXSHY3M0Fy Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

| | | |
|---|---|---|
| **Sinir sistemi hastalıkları** | Arefleksi[1]<br>Başağrısı | Çok yaygın |
| | Tremor | Yaygın |
| | Parestezi | Bilinmiyor |
| **Göz hastalıkları** | Konjunktivit[1],<br>Korneal opasite[1] | Çok yaygın |
| **Kulak ve iç kulak hastalıkları** | Kulak ağrısı[1]<br>İşitme bozukluğu[1] | Çok yaygın |
| **Kardiyak hastalıklar** | Bradikardi<br>Taşikardi<br>Siyanoz | Bilinmiyor |
| **Vasküler hastalıklar** | Hipertansiyon[1] | Çok yaygın |
| | Hipotansiyon | Yaygın |
| | Solukluk | Bilinmiyor |
| **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları** | Dispne[1]<br>Nazal konjesyon[1] | Çok yaygın |
| | Apne[1],<br>Öksürük<br>Respiratuvar distres<br>Astım<br>Bronkospazm | Yaygın |
| | Larenjiyal ödem<br>Hipoksi<br>Takipne | Bilinmiyor |
| **Gastrointestinal hastalıkları** | Abdominal ağrı[1]<br>Umblikal herni[1]<br>Kusma<br>Bulantı | Çok yaygın |
| **Deri ve deri altı doku hastalıkları** | Anjiyoödem[1]<br>Döküntü[1]<br>Ürtiker<br>Prurit | Çok yaygın |
| | Eritem | Yaygın |
| **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları** | Artralji | Çok yaygın |
| **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar** | Ağrı[1]<br>Göğüs ağrısı[1]<br>Rigor[1]<br>Kırıklık<br>Ateş | Çok yaygın |

[1]Reaksiyonlar, plasebo kontrollü çalışmada plasebo koluna göre aktif kolda daha sık bildirilmiştir. Sıklık, körlenmiş Faz 3 çalışmasındaki 39 hastadan tespit edilmiştir.
Sıklığı bilinen diğer reaksiyonlar, 5 klinik çalışmanın tümünde NAGLAZYME ile tedavi edilen 59 hastadan bildirilmiştir.
Sıklığı bilinmeyen reaksiyonlar pazarlama sonrası aşamada bildirilmiştir.

1 yaşın altındaki 4 hastada, daha yüksek bir dozun (2 mg/kg/hafta) genel güvenlilik profili, önerilen 1 mg/kg/hafta dozuna göre klinik olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ve NAGLAZYME'in daha büyük çocuklardaki güvenlilik profili ile uyumludur.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

**İmmünojenisite**
Klinik çalışmalarda NAGLAZYME ile tedavi edilen 59 hastanın 54'ünde IgG antikor testi yapılmıştır. 53/54 hasta (%98), galsülfaza karşı IgG antikorları için pozitif bulunmuştur.

48 hastada, 3 klinik çalışmadan elde edilen verilere dayanan ayrıntılı bir antikor analizi yürütülmüştür.

Her ne kadar, total antikor titresi yüksek olan hastaların daha büyük bir oranı tekrarlayan infüzyon reaksiyonlarına maruz kalmışsa da, ne reaksiyonların sıklığı ne de şiddeti antigalsülfaz antikor titresine dayanarak tahmin edilemez. Benzer şekilde, her ne kadar dayanıklılık parametrelerinde veya idrar aminoglikan düzeylerinde sınırlı yanıt veren kişiler, iyi yanıt verenlere oranla, daha yüksek pik anti-galsülfaz titrelerine sahip olma eğilimi göstermişse de, antikor gelişmesi, etkililikteki azalmayı göstermez.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tüfam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Birçok hasta, toplam NAGLAZYME dozlarını, önerilen infüzyon hızının yaklaşık iki katı hızla almış ve belirgin bir advers etki ortaya çıkmamıştır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: A16AB08
Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim kanalı ve metabolizma ürünleri, enzimler

Mukopolisakkarid depo hastalıkları, glikozaminoglikanların (GAG) katabolizması için gerekli spesifik lizozomal enzimlerin eksikliği nedeniyle ortaya çıkar. MPS VI, glikozaminoglikan deramatan sülfatın sülfat kısmının hidrolizini katalizleyen bir lizozomal hidrolaz olan, N-asetilgalaktozamin 4-sülfataz eksikliği ile karakterize, heterojen ve multisistemik bir hastalıktır. N-asetilgalaktozamin 4-sülfataz aktivitesinin azalması veya yokluğu, dermatan sülfatın pek çok hücre tipinde ve dokuda birikmesi ile sonuçlanır.

Enzim replasman tedavisinin mantığı, enzimatik aktivitenin, birikmiş olan maddenin hidrolizine ve daha fazla birikmesine engel olmaya yetecek düzeye getirilmesidir.

İnsan N-asetilgalaktozamin 4-sülfatazın rekombinant bir formu olan saflaştırılmış galsülfaz, molekül ağırlığı yaklaşık 56 kD olan bir glikoproteindir. Galsülfaz, N-terminus parçalanmasından sonra 495 amino asitten oluşur. Molekül, 6 N-bağlı oligosakkarid modifikasyon bölgesi içerir. İntravenöz infüzyon sonrasında galsülfaz hızla dolaşımdan uzaklaştırılır ve hücreler tarafından, muhtemelen mannoz-6-fosfat reseptörleri aracılığı ile lizozomlara alınır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83RG83RG83ZmxXSHY3M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

NAGLAZYME ile yürütülen 3 klinik çalışma, MPS VI hastalığının sistemik belirtileri olan

dayanıklılık, eklem mobilitesi, eklem ağrısı ve sertliği, üst solunum yollarında obstrüksiyon, el becerisi ve görmede keskinliğe odaklanmıştır.

NAGLAZYME'in etkililiği ve güvenliliği, 5-29 yaşlarında, MPS VI hastası 39 kişide yürütülen, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların çoğunluğu, kısa boylu, dayanıklılığı düşük ve kas-iskelet sistemi semptomları olan bireylerden oluşmuştur. 12 dakika yürüme testinde, başlangıçta, 6 dakika içinde 5 metreden daha uzun ancak 250 metreden daha kısa mesafe yürüyebilen veya 12. dakikada 400 metreden daha kısa mesafe yürüyebilen hastalar, çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalar, toplam 24 hafta süresince her hafta 1 mg/kg galsülfaz veya plasebo almıştır. Primer etkililik sonlanım noktası, başlangıçtaki mesafe ile karşılaştırılan, 24. haftada 12 dakika süresince yürüme mesafesidir. Sekonder etkililik sonlanım noktaları ise, tedavi edilen hastalarda, 24. haftada, plasebo alan hastalara göre, 3 dakikada çıkılan merdiven sayısı ve idrarda atılan glikozaminoglikan miktarıdır. Daha sonra, 38 hasta açık etiketli bir uzatma çalışmasına dahil edilmiş ve her hafta 1 mg/kg galsülfaz uygulanmıştır.

24 haftalık tedaviden sonra, NAGLAZYME ile tedavi edilen hastalar, plasebo grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında, 12 dakikadaki yürüme mesafesi açısından 92±40 m iyileşme göstermiştir (p=0,025). Tedavi alan hastalar, plasebo grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında, 3 dakika merdiven çıkma testinde 5,7 basamak/dakika iyileşme sağlamıştır. Ayrıca, tedavi edilen hastalarda, plaseboya göre, 24 hafta sonunda idrarla atılan glikozaminoglikan düzeyinde, ortalama 238±17,8 mikrogram/mg kreatinin (±Standart Hata (SE)) azalma gözlenmiştir. GAG sonuçları, NAGLAZYME tedavi grubundaki hastalarda yaş grubu açısından normal aralığa yaklaşmıştır.

Ek bir Faz IV, randomize, iki doz düzeyli çalışmada, 1 yaşın altındaki dört MPS VI hastası, 1 veya 2 mg/kg/hafta dozla 53-153 hafta süreyle tedavi edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının çok düşük olması nedeniyle sınırlı olsa da, bu çalışmadan elde edilebilen sonuçlar şunlardır:

NAGLAZYME tedavisi ile, fasiyal dismorfizmde iyileşme veya kötüye gitmenin durması gözlenmiştir. Bu tedavi, iskelet displazisinin ilerlemesini, herni gelişimini ve korneal bulutlanman ilerlemesini engellememiştir. Bu sınırlı takip süresi boyunca büyüme hızı normal kalmıştır.

4 hastanın tümünde, işitme açısından, en az bir kulakta iyiye gitme belirlenmiştir. İdrar GAG düzeyleri, yaşı daha büyük hastalarla uyumlu bir şekilde %70'ten daha fazla bir oranda azalmıştır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

**Genel özellikler**
Galsülfaz farmakokinetiği, 4 saatlik infüzyonla 1 mg/kg galsülfaz alan 13 MPS VI hastasında değerlendirilmiştir. Faz 1 hastalarında farmakokinetik parametreler uzun süre boyunca stabil kalmıştır (en az 194 hafta boyunca).

Emilim:
24 haftalık tedaviden sonra, ortalama (±standart sapma (SS)) maksimum plazma konsantrasyonu ($C_{maks}$) 2,357 (± 1,560) ng/ml ve ortalama (±SS) plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan ($EAA_{0-t}$) 5,860 (±4,184) saat x ng/ml'dir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83RG83RG83ZmxXSHY3M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys
Dağılım:

Ortalama (±SS) dağılım hacmi (Vz) 316 (±752) ml/kg.

Biyotransformasyon:
Galsülfaz bir proteindir ve peptid hidrolizi ile metabolik olarak degradasyona uğraması beklenir. Dolayısıyla karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluğun galsülfaz farmakokinetiğini klinik olarak anlamlı şekilde etkilemesi beklenmez.

Eliminasyon:
24. haftada ortalama (±SS) eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 22,8 (±10,7) dakikadır ve ortalama (±SS) plazma klerensi (CL) 7,9 (±14,7) ml/dk/kg'dır. Renal eliminasyonun, galsülfazın klerensi için minör bir yolak olduğu kabul edilir (Bkz. bölüm 4.2).

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi ile ilgili geleneksel çalışmalar olan ve sıçanlar ve tavşanlarda yürütülen, tek doz toksisitesi, tekrarlayan doz toksisitesi veya genel üreme performansı veya embriyofötal gelişim çalışmalarına dayananan klinik dışı veriler, insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemiştir. Doğum öncesi ve sonrası toksisite araştırılmamıştır. Genotoksik ve karsinojenik potansiyel beklenmemektedir.

Maymunlarda klinik olarak ilişkili dozlarla yürütülen tekrarlayan doz toksisite çalışmasında gözlenen, klinik olarak önem taşıyan hepatik toksisitenin (safra kanalı hiperplazisi/periportal inflamasyon) nedeni bilinmemektedir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Sodyum fosfat monobazik monohidrat
Sodyum fosfat dibazik heptahidrat
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

### 6.2. Geçimsizlikler

Bu ilaç Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon: 36 ay.

Seyreltilmiş çözelti: Oda sıcaklığında (23ºC-27 ºC) 4 güne kadar kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik güvenlilik açısından, NAGLAZYME açıldıktan sonra derhal kullanılmalıdır. Eğer derhal kullanılmaz ise, açıldıktan sonraki saklama süresi ve saklama koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.
Bu süre, açıldıktan sonraki saklama sırasında 2ºC-8ºC'nin arasında 24 saatten daha uzun olmamalıdır. Takiben yapılan ilaç uygulaması sırasında ise saklama süresi oda sıcaklığında (23ºC-27 ºC) 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83RG83RG83ZmxXSHY3M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2 ºC -8 ºC).

Dondurmayınız.

Seyreltilmiş ilacın saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bkz.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir tıpa (silikonlu klorobutil kauçuk), bir conta (alüminyum) ve geçme kapaklı (polipropilen) flakon.
Ambalaj büyüklüğü: 1 flakon

### 6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diger özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyal "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" uyarınca imha edilmelidir.

NAGLAZYME'in her bir flakonu, sadece tek kullanım içindir. İnfüzyonluk konsantre çözelti, aseptik teknik kullanılarak, sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) ile seyreltilmelidir. Seyreltilmiş NAGLAZYME çözeltisinin hastaya, 0,2 mikrometre filtre içeren bir infüzyon seti kullanılarak uygulanması önerilir.

<u>NAGLAZYME infüzyonunun hazırlanışı (aseptik teknik kullanılmalıdır)</u>
Hastanın vücut ağırlığına göre seyreltilecek flakon sayısı belirlenmeli ve uygulamadan yaklaşık 20 dakika önce buzdolabından çıkarılarak oda ısısına gelmesi sağlanmalıdır.

Seyreltme işleminden önce, her flakon partikül içeriği ve renk değişikliği açısından incelenmelidir. Sadece hiçbir görünür partikül içermeyen, berrak-hafif opalesan ve renksiz-açık sarı renkli çözeltiler kullanılmalıdır.

İnfüzyon torbasından, eklenecek toplam NAGLAZYME çözeltisi hacmi kadar 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür çözeltisi çekilmeli ve atılmalıdır. Sıvı hacim yüklenmesine duyarlı olan ve vücut ağırlığı 20 kg'ın altında hastalar için 100 ml infüzyon torbaları düşünülmelidir. Bu durumda infüzyon hızı (ml/dk) düşürülmeli ve böylece toplam uygulama süresinin 4 saatten daha az olmaması sağlanmalıdır. 100 ml torbalar kullanıldığında, NAGLAZYME hacmi infüzyon torbasına doğrudan eklenebilir.

NAGLAZYME hacmi yavaş bir şekilde 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür infüzyon çözeltisi içine eklenmelidir.

Çözelti, infüzyondan önce yavaş bir şekilde karıştırılmalıdır.

Çözelti, kullanımdan önce, görsel olarak partikül varlığı açısından incelenmelidir. Sadece gözle görünür partikül içermeyen, berrak ve renksiz çözeltiler kullanılmalıdır.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

BioMarin İlaç ve Ticaret Ltd. Şti.
Rüzgarlıbahçe Mah. Cumhuriyet Cad.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZWF5GYnHvRG83RG83RG83ZmxXSHY3M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Gülsan Plaza No:22 Kat:6
34805 Kavacık - Beykoz / İstanbul

## 8. RUHSAT NUMARASI

2024/603

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26/12/2024
Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyRG83RG83RG83ZmxXSHY3M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys