

**PŘÍLOHA 1**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Naglazyme 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 1 mg galsulfasum. Jedna 5 ml injekční lahvička obsahuje 5 mg galsulfasum.

Galsulfáza je rekombinantní formou lidské N-acetylgalaktosamin-4-sulfatázy a vytváří se rekombinantní technologií DNA s použitím savčí buněčné kultury z vaječnicků čínských křečků (CHO).

### Pomocné látky

Jedna lahvička 5 ml obsahuje 0,8 mmol (18,4 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý až mírně opalizující a bezbarvý až světle žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Naglazyme je indikován k dlouhodobé substituční terapii enzymu u pacientů s potvrzenou diagnózou Mukopolysacharidózy VI (MPS VI; deficit N-acetylgalaktosamin-4-sulfatázy; Maroteaux-Lamyho syndrom) (viz bod 5.1).

Jako u všech lyzozomálních genetických poruch je velmi důležité, zvláště u těžkých forem, zahájit léčbu co nejdříve, dříve než se objeví ireverzibilní klinická manifestace choroby.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Na léčbu přípravkem Naglazyme musí dohlížet lékař se zkušenostmi s ošetřováním pacientů s MPS VI nebo jinými dědičnými metabolickými chorobami. Dávkování přípravku Naglazyme je nutné provádět ve vhodném klinickém prostředí, kde je k okamžitému použití resuscitační zařízení pro případ lékařské pohotovosti.

Dávkování

Doporučený dávkovací režim pro galsulfázu je 1 mg/1 kg tělesné hmotnosti podávaný jednou týdně intravenózní infuzí po dobu 4 hodin.

### Speciální populace

#### *Starší pacienti*

Bezpečnost a účinnost Naglazymu u pacientů starších 65 let nebyla stanovena a u těchto pacientů nelze doporučit žádný alternativní režim dávkování.

### *Postižení ledvin a jater*

Bezpečnost a účinnost Naglazymu u pacientů s insuficiencí ledvin nebo jater nebyla stanovena (viz bod 5.2) a u těchto pacientů nelze doporučit žádný alternativní režim dávkování.

### *Pediatriká populace*

Nebyly zjištěny žádné skutečnosti, které by vyžadovaly zvláštní opatření během podávání Naglazymu u pediatriké populace. Údaje dostupné v současné době jsou uvedeny v bodě 5.1.

### Způsob podání

Počáteční rychlost infuze se nastaví tak, aby zhruba 2,5% celkového roztoku bylo podáno během první hodiny a infuze zbývajících objemu (přibližně 97,5%) v následujících 3 hodinách.

U pacientů, u kterých by mohlo dojít k přetížení objemem tekutiny a u nemocných s tělesnou hmotností pod 20 kg by se měly použít infúzní vaky o objemu 100 ml; v těchto případech by se měla snížit rovněž rychlost infuze (ml/min), aby celková doba podání netrvala kratší dobu než 4 hodiny.

Informace o premedikaci najdete v bodě 4.4 a další pokyny v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Závažná nebo život ohrožující hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, pokud není hypersenzitivita kontrolovatelná.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

### Opatření v případě afekcí dýchacích cest

Při ošetřování a léčbě pacientů s neprůchodnými dýchacími cestami je třeba dbát opatrnosti tím, že se omezí nebo pečlivě sleduje užívání antihistaminik a dalších sedativních léčivých přípravků. Mělo by se zvážit i zavedení pozitivního přetlaku v dýchacích cestách při spánku nebo potenciální tracheostomie v klinicky vhodných situacích.

U pacientů, kteří trpí akutní horečnatou nebo respirační chorobou, může být zapotřebí infuze Naglazymu odložit.

### Opatření v případě reakcí na infúzi

U pacientů léčeným přípravkem Naglazyme se vyvinuly reakce spojené s infuzí (IAR), definované jako jakákoli nežádoucí reakce, ke které dochází během infuze nebo na konci infúzního dne (viz bod 4.8).

Na základě údajů získaných během klinických zkoušek přípravku Naglazyme se u většiny pacientů očekával vývoj protilátek IgG na galsulfázu během 4-8 týdnů od počátku léčby. Při klinických zkouškách přípravku Naglazyme se IAR obvykle zvládaly přerušением nebo zpomalením rychlosti infuze a premedikací pacienta antihistaminiky a/nebo antipyretiky (paracetamolem), což pacientovi umožnilo pokračovat v léčbě.

Jelikož existují nepatrné zkušenosti s obnovením léčby po delším přerušení, je třeba dbát opatrnosti vzhledem k teoreticky zvýšenému riziku hypersenzitivní reakce.

Při podávání přípravku Naglazyme se doporučuje, aby byla pacientům podána premedikace vhodnými léčivými přípravky (antihistaminika s antipyretiky nebo bez nich) zhruba 30-60 minut před zahájením infuze, aby se minimalizoval potenciální výskyt IAR.

V případě mírné nebo středně závažné IAR by se měla zvážit léčba antihistaminiky a paracetamolem a/nebo snížení rychlosti infuze na polovinu rychlosti, při níž k této reakci došlo.

V případě jediné těžké IAR je nutné infuzi zastavit, dokud symptomy nezmizí, a je třeba zvážit léčbu antihistaminiky a paracetamolem. Infuzi lze znovu zahájit při rychlosti snížené na 50%-25% hodnoty, při níž k této reakci došlo.

V případě opakující se mírné IAR nebo opětovném problému po jediné prudké IAR je nutné zvážit premedikaci (antihistaminiky a paracetamolem a/nebo kortikosteroidy) a snížení rychlosti infuze na 50%-25% hodnoty, při níž došlo k předchozí reakci.

Stejně jako u všech intravenózních proteinových léčivých přípravků jsou možné těžké alergické reakce přecitlivělosti. Dojde-li k těmto reakcím, doporučuje se okamžité vysazení přípravku Naglazyme a je nutné zahájit vhodnou léčbu. Je třeba dodržovat současné lékařské standardy pro akutní léčbu.

U pacientů, u kterých se během infuze přípravku Naglazyme vyskytly alergické reakce, je nutno při opětovném podání postupovat s opatrností; při infuzích musí být k dispozici patřičně vyškolený personál a vybavení pro neodkladnou resuscitaci (včetně epinefrinu). Závažná nebo potenciálně život ohrožující hypersenzitivita je kontraindikací pro opětovné podání, pokud hypersenzitivita není kontrolovatelná. Viz též bod 4.3.

#### Komprese páteřní nebo krční míchy

Komprese páteřní nebo krční míchy (SCC) s následnou myelopatií je známou a závažnou komplikací, kterou může způsobovat MPS VI. Po uvedení přípravku Naglazyme na trh byly hlášeny případy pacientů léčených tímto přípravkem, u nichž došlo k výskytu nebo ke zhoršení komprese páteřní nebo krční míchy, vyžadující chirurgickou dekompresi. U pacientů je nutné sledovat výskyt známek a příznaků komprese páteřní nebo krční míchy (mimo jiné bolesti zad, ochrnutí končetin pod úrovní komprese a inkontinence moči nebo stolice) a poskytnout jim náležitou klinickou péči.

#### Riziko akutního kardiorepiračního selhání

S opatrností je nutno postupovat při podávání přípravku Naglazyme pacientům vnímavým na přetížení objemem tekutiny, jako jsou pacienti s tělesnou hmotností 20 kg nebo méně, pacienti s akutním průvodním respiračním onemocněním nebo pacienti s kompromitovanou srdeční a/nebo respirační funkcí, protože by mohlo dojít ke kongestivnímu srdečnímu selhání. Během infuze přípravku Naglazyme je třeba mít k okamžitému použití vhodná opatření pro podpůrnou lékařskou péči a monitorování; u některých pacientů může být nutná delší doba sledování, která má vycházet z individuálních potřeb pacienta (viz bod 4.2).

#### Imunitně zprostředkované reakce

U přípravku Naglazyme byly pozorovány reakce III. typu zprostředkované imunokomplexem, včetně membranózní glomerulonefritidy. V případě výskytu imunitně zprostředkovaných reakcí je nutné zvážit přerušování podávání přípravku Naglazyme a zahájit vhodnou léčbu. Po prodělání imunitně zprostředkované reakce je nutné zvážit rizika a přínosy opětovného podání přípravku Naglazyme (viz bod 4.2).

#### Dieta s omezeným obsahem sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,8 mmol (18,4 mg) sodíku v jedné lahvičce a podává v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (viz bod 6.6). To je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným obsahem sodíku.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání přípravku Naglazyme během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství ani na embryo-fetální vývoj (viz bod 5.3). Přípravek Naglazyme by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

##### Kojení

Není známo, zda se galsulfáza vylučuje mlékem, proto by se během léčby přípravkem Naglazyme mělo přerušit kojení.

##### Fertilita

Byly provedeny reprodukční studie u potkanů a králíků s dávkami až do 3 mg/kg/den a nebyl zjištěn žádný důkaz poruchy fertility nebo poškození embrya nebo plodu díky přípravku Naglazyme.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Z důvodu malého počtu pacientů v klinických hodnoceních byly údaje týkající se nežádoucích účinků (AE) získané ze všech studií s přípravkem Naglazyme sloučeny a vyhodnoceny v jediné analýze bezpečnosti v rámci klinických hodnocení.

Všichni pacienti léčení přípravkem NAGLAZYME (59 z 59) hlásili nejméně jeden nežádoucí účinek. U většiny pacientů (42 z 59; 71%) se vyskytl nejméně jeden nežádoucí účinek léku. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly pyrexie, vyrážka, svědění, kopřivka, zimnice/rigor, nauzea, bolest hlavy, bolest břicha, zvracení a dyspnoe. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly laryngeální edém, apnoe, pyrexii, kopřivku, respirační tíseň, angioedém, astma a anafylaktoidní reakci.

Reakce na infuzi, definované jako nežádoucí účinky, jež se vyskytují během infuzí přípravku Naglazyme anebo až do konce dne podání infuze, byly pozorovány u 33 (56%) z 59 pacientů léčených přípravkem Naglazyme v rámci pěti klinických studií. Některé reakce na infuzi začaly již v 1. týdnu, jiné až v 146. týdnu léčby přípravkem Naglazyme, a vyskytovaly se při opakovaných infuzích, i když ne vždy v po sobě jdoucích týdnech. Velmi častými symptomy těchto reakcí na infuzi byly pyrexie, zimnice/rigor, vyrážka, kopřivka a dyspnoe. Častými symptomy reakcí na infuzi byly svědění, zvracení, bolest břicha, nauzea, hypertenze, bolest hlavy, bolest na hrudi, erytém, kašel, hypotenze, angioedém, respirační tíseň, tremor, konjunktivitida, malátnost, bronchospasmus a artralgie.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů.

Frekvence výskytu účinků jsou uvedeny podle konvence MedDRA: Velmi časté nežádoucí účinky se vyskytují s frekvencí  $\geq 1/10$ . Časté účinky mají výskyt  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ . Z důvodu malého počtu pacientů jsou nežádoucí účinky zaznamenané u jediného pacienta klasifikovány jako časté.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky hlášené během období po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v kategorii četnosti „není známo“.

Celkem byl ve všech klinických studiích zaznamenán jeden případ spánkové apnoe.

**Tab. 1: Frekvence nežádoucích účinků při léčbě přípravkem Naglazyme**

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>MedDRA Preferovaný termín</b>	<b>Frekvence</b>
Poruchy imunitního systému	Anafylaxe, šok	Není známa
Infekce a infestace	Faryngitida <sup>1</sup> , gastroenteritida <sup>1</sup>	Velmi častá
Poruchy nervového systému	Areflexie <sup>1</sup> , bolest hlavy	Velmi častá
	Tremor	Častá
	Parestezie	Není známa
Poruchy oka	Konjunktivitida <sup>1</sup> , zákal rohovky <sup>1</sup>	Velmi častá
Srdeční poruchy	Bradykardie, tachykardie, cyanóza	Není známa
Poruchy ucha a labyrintu	Bolest ucha <sup>1</sup> , porucha sluchu <sup>1</sup>	Velmi častá
Cévní poruchy	Hypertenze <sup>1</sup>	Velmi častá
	Hypotenze	Častá
	Bledost	Není známa
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe <sup>1</sup> , nazální kongesce <sup>1</sup>	Velmi častá
	Apnoe <sup>1</sup> , kašel, respirační tíseň, astma, bronchospasmus	Častá
	Laryngeální edém, hypoxie, tachypnoe	Není známa
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha <sup>1</sup> , pupeční kýla <sup>1</sup> , zvracení, nauzea	Velmi častá
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Angioedém <sup>1</sup> , vyrážka <sup>1</sup> , kopřivka, svědění	Velmi častá
	Erytém	Častá
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest <sup>1</sup> , bolest na prsou <sup>1</sup> , rigor <sup>1</sup> , malátnost <sup>1</sup> , pyrexie	Velmi častá
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie	Velmi častá

<sup>1</sup>Nežádoucí účinky hlášené častěji ve skupině s aktivní léčbou v placebem kontrolované studii než ve skupině s placebem; frekvence stanovena na základě 39 pacientů ze zaslepené studie fáze 3.

Ostatní nežádoucí účinky se známou frekvencí byly hlášené u 59 pacientů léčených přípravkem Naglazyme v rámci všech pěti klinických hodnocení.

Nežádoucí účinky s neznámou frekvencí byly hlášeny po uvedení přípravku na trh.

U čtyř pacientů mladších než 1 rok se celkový bezpečnostní profil vyšší dávky (2 mg/kg/týden) nelišil významným způsobem od bezpečnostního profilu doporučené dávky 1 mg/kg/týden a odpovídal bezpečnostnímu profilu Naglazymu u starších dětí.

### **Imunogenicitá**

U 54 z 59 pacientů léčených přípravkem Naglazyme v klinických studiích bylo provedeno vyšetření na IgG protilátky. 53 z 54 pacientů (98 %) bylo pozitivních na IgG protilátky vůči galsulfáze.

U 48 pacientů byl rozsáhlý rozbor protilátek na základě údajů ze tří klinických studií.

I když větší podíl subjektů s vyššími celkovými titry protilátek měl zkušenosti s opakujícími se reakcemi na infuzi, nebylo možné na základě titru antigalsulfázových protilátek předpovídat ani jejich četnost, ani závažnost. Obdobně tvorba protilátek nepředpovídá sníženou účinnost, i když u subjektů s omezenou reakcí u parametrů odolnosti nebo u glykosaminoglykanů (GAG) v moči se projevuje tendence mít antigalsulfázové titry s vyšším vrcholem než u subjektů s dobrou reakcí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

#### **4.9 Předávkování**

Několik pacientů dostalo svou celkovou dávku přípravku Naglazyme při zhruba dvojnásobné rychlosti infuze než je doporučená hodnota bez zjevných nežádoucích účinků.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, enzymy, ATC kód: A16AB08.

Poruchy ukládání mukopolysacharidů jsou zapříčiněny nedostatkem specifických lyzozomálních enzymů nezbytných ke katabolismu glykosaminoglykanů (GAG). MPS VI je heterogenní a multisystémová porucha charakterizovaná deficitem N-acetylgalaktosamin-4-sulfatázy, lyzozomální hydrolázy, která katalyzuje hydrolýzu sulfátové části glykosaminoglykanu, dermatan-sulfátu. Snížená nebo chybějící činnost N-acetylgalaktosamin-4-sulfatázy vede k hromadění dermatan-sulfátu v mnoha typech buněk a tkáních.

Cílem léčby je náhradou enzymů obnovit úroveň enzymatické činnosti, která by byla dostatečná k hydrolyzaci nahromaděného substrátu a která by zabránila jeho dalšímu hromadění.

Přečištěná galsulfáza, rekombinantní forma lidské N-acetylgalaktosamin-4-sulfatázy, je glykoprotein s molekulární hmotností přibližně 56 kD. Galsulfáza se skládá ze 495 aminokyselin po rozštěpení N-konce. Molekula obsahuje 6 N-vazebních míst modifikace oligosacharidu. Po intravenózní infuzi se galsulfáza rychle odstraní z oběhu a buňky ji převedou do lyzozomů, nejpravděpodobněji prostřednictvím mannosu-6 fosfátových receptorů.

Tři klinické studie provedené s přípravkem Naglazyme se zaměřily na vyhodnocení systémových projevů MPS VI jako je odolnost, pohyblivost kloubů, bolesti a tuhnutí kloubů, neprůchodnost horních cest dýchacích, manuální zručnost a zraková ostrost.

Bezpečnost a účinnost přípravku Naglazyme se hodnotily ve fázi 3 dvojité slepé a randomizované studii kontrolované placebem u 39 pacientů s MPS VI ve věku 5-29 let. U většiny pacientů se projevovala malá tělesná výška, snížená odolnost a muskuloskeletální symptomy. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří dokázali ujít více než 5 m, ale méně než 250 m do 6 minut během 12minutového testu chůze, nebo méně než 400 m v 12minutovém časovém bodě na počátku.

Pacienti dostávali každý týden po celkovou dobu 24 týdnů buď 1 mg/1 kg galsulfázy nebo placebo. Primárním cílem účinnosti byl počet metrů ušlých za 12 minut ve 24. týdnu ve srovnání s počtem metrů ušlých na počátku. Sekundárním cílem účinnosti byl počet schodů absolvovaných za tři minuty

a vylučování glykosaminoglykanu močí u léčených pacientů v porovnání s placebem ve 24. týdnu. Třicet osm pacientů se následně přihlásilo do rozšířené otevřené studie, kde dostávali každý týden 1 mg/1 kg Galsulfázy..

Po 24 týdnech léčby se u pacientů léčených přípravkem Naglazyme projevilo zlepšení vzdálenosti ušlé za 12 minut o  $92 \pm 40$  m ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo ( $p = 0,025$ ). U léčených pacientů se projevilo zlepšení o 5,7 schodů za minutu při 3.minutovém stoupání do schodů ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. U léčených pacientů se rovněž projevilo střední pokles vylučování glykosaminoglykanu močí o  $238 \pm 17,8$   $\mu\text{g}/\text{mg}$  kreatininu ( $\pm$  standardní chyba [SE]) po 24 týdnech léčby ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Výsledky GAG se ve skupině léčené přípravkem Naglazyme blížily normálnímu rozsahu pro daný věk.

V další randomizované studii 4.fáze se dvěma dávkovými úrovněmi byli léčeni čtyři pacienti s MPS VI mladší než 1 rok dávkami 1 nebo 2 mg/kg/týden po dobu 53 až 153 týdnů.

I přes omezení daná velmi malým počtem zařazených pacientů, je možné z této studie vyvodit následující závěry:

Léčba Naglazymem vedla ke zlepšení či zamezila zhoršení faciálního dysmorfizmu. Nezabránila progresi dysplázie skeletu, vzniku hernií a progresi zkalení rohovky. Rychlost růstu zůstala během omezené doby sledování normální. Zlepšení sluchu bylo zaznamenáno u nejméně jednoho ucha u všech čtyř subjektů. Hladiny GAG v moči poklesly o více než 70%, což je v souladu s výsledky u starších pacientů.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika galsulfázy se vyhodnocovala u 13 pacientů s MPS VI, kteří dostávali 1 mg/1 kg galsulfázy jako 4-hodinovou infuzi. Po 24 týdnech léčby byla střední ( $\pm$  stand. odchylka [SD]) maximální koncentrace plazmy ( $C_{\text{max}}$ )  $2\,357 (\pm 1\,560)$  ng/ml a střední ( $\pm$  SD) plocha pod křivkou koncentrace plazmy/čas ( $AUC_{0-t}$ ) byla  $5\,860 (\pm 4\,184)$  h  $\times$  ng/ml. Střední ( $\pm$  SD) objem distribuce ( $V_z$ ) byl  $316 (\pm 752)$  ml/kg a střední ( $\pm$  SD) clearance plazmy (CL) byla  $7,9 (\pm 14,7)$  ml/min/kg. Střední ( $\pm$  SD) poločas eliminace ( $t_{1/2}$ ) byl  $22,8 (\pm 10,7)$  minut ve 24. týdnu.

Farmakokinetické parametry u pacientů při fázi 1 zůstávaly dlouhodobě stabilní (min. 194 týdnů).

Galsulfáza je protein a očekává se, že se metabolicky degraduje pomocí peptidové hydrolýzy. Proto se neočekává, že by narušená funkce jater klinicky významným způsobem ovlivnila farmakokinetiku Galsulfázy.. Renální eliminace galsulfázy se považuje za vedlejší dráhu clearance (viz bod 4.2).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém, opakovaném podávání nebo studií obecné reprodukční toxicity či embryonálního/fetálního vývoje u potkanů nebo králíků neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Perinatální a postnatální toxicita nebyla zkoumána. Neočekává se genotoxický ani karcinogenní potenciál.

Příčina klinické relevance hepatické toxicity (hyperplázie žlučovodu / periportální zánět) pozorované při klinicky relevantních dávkách při studiu toxicity u opic po opakovaném podávání není známa.



## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Polysorbát 80  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřené injekční lahvičky: 3 roky.

Zředěné roztoky: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu až 4 dnů při pokojové teplotě (23 °C - 27 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek Naglazyme použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C a dále až 24 hodin při pokojové teplotě (23 °C - 27 °C) během podávání.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Injekční lahvička (sklo typu I) se zátkou (silikonizovaná butylová nebo chlorobutylová pryž) a uzávěrem (hliníkovým) s otočným víčkem (polypropylen).

Velikosti balení: 1 a 6 injekčních lahviček.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Jedna injekční lahvička s přípravkem Naglazyme je určena jen pro jedno použití. Koncentrát pro infuzní roztok se musí ředit infúzním roztokem 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného za aseptických podmínek. Doporučuje se podávat pacientům zředěný roztok přípravku Naglazyme pomocí infúzní soupravy vybavené in-line filtrem 0,2 µm.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### Příprava infuze přípravku Naglazyme (nutno použít aseptický postup)

Je třeba určit počet injekčních lahviček, které se mají ředit na základě hmotnosti jednotlivého pacienta, a je nutné je vyjmout z ledničky přibližně 20 minut předem, aby mohly dosáhnout pokojové teploty.

Před ředěním je třeba u každé injekční lahvičky zkontrolovat přítomnost částic a změnu zbarvení. Čirý až mírně opalizující a bezbarvý až světle žlutý roztok nesmí obsahovat viditelné částice.

Z 250 ml infúzního vaku se natáhne a odstraní takový objem infúzního roztoku 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného, který se rovná celkovému objemu přípravku Naglazyme, jenž se má přidat. U pacientů, kteří jsou citliví na přetížení objemem kapaliny a váží méně než 20 kg, by se mělo zvážit použití 100 ml infúzního vaku; v takovém případě je třeba snížit rychlost infuze (v ml/min.) tak, aby celková délka trvala min. 4 hodiny. Při použití 100 ml vaků lze objem přípravku Naglazyme přidat přímo do infúzního vaku.

Objem přípravku Naglazyme se zvolna přidá do infúzního roztoku 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného.

Roztok se před infuzí jemně promíchá.

V roztoku je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat přítomnost částic. Použit lze pouze čiré a bezbarvé roztoky bez viditelných částic.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. ledna 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 26. ledna 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

MM/YYYY

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ  
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABICE

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Naglazyme 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
Galsulfasum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje 1 mg galsulfasum. Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 5 mg galsulfasum.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Polysorbát 80  
Voda pro injekci  
Další údaje viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 injekční lahvička koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku  
6 injekčních lahviček koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku  
5 mg/5 ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Intravenózní podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce  
Chraňte před mrazem

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

K jednorázovému použití  
Veškerý nepoužitý roztok je nutné zlikvidovat

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/05/324/001 1 injekční lahvička  
EU/1/05/324/002 6 injekčních lahviček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA čirého typu, 1,5 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Naglazyme 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
Galsulfasum  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

5 mg/5 ml

**6. JINÉ**

Uchovávejte v chladničce  
Chraňte před mrazem

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### Naglazyme 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok Galsulfasum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je tento přípravek a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete tento přípravek používat
3. Jak se tento přípravek používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak tento přípravek uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je tento přípravek a k čemu se používá**

Naglazyme se používá k léčbě pacientů s onemocněním, které se označuje jako MPS VI (mukopolysacharidóza VI).

Osoby s onemocněním MPS VI mají buďto nízkou hladinu enzymu N-acetylgalaktosamin 4-sulfatázy, nebo u nich tento enzym zcela chybí. Tento enzym se podílí na odbourávání látek označovaných jako glykosaminoglykany v organismu. Nízké hladiny nebo chybění enzymu mají za následek, že se tyto látky v organismu neodbourávají a nezpracovávají tak, jak by měly. Dochází k jejich hromadění v mnoha tkáních těla, což vyvolává příznaky MPS VI.

#### **Jak tento přípravek účinkuje**

Tento přípravek obsahuje rekombinantní enzym označovaný jako galsulfáza, který může nahradit přirozený enzym chybějící u pacientů s MPS VI. Bylo prokázáno, že léčba zlepšuje schopnost chůze a zdolávání schodů a snižuje hladiny glykosaminoglykanů v těle. Tento lék může zlepšit příznaky MPS VI.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete tento přípravek používat**

##### **Nepoužívejte tento přípravek:**

- Jestliže jste měl(a) závažné nebo život ohrožující alergické (hypersenzitivní) reakce na galsulfázu nebo na kteroukoli další složku přípravku Naglazyme a opětovné podání přípravku nebylo úspěšné.

##### **Upozornění a opatření**

- Při léčbě přípravkem Naglazyme se může rozvinout reakce spojená s infúzí. Reakce spojená s infúzí je nežádoucím účinkem, který se vyskytne během infúze nebo v době do konce infúzního dne (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Pokud by se u vás tato reakce objevila, **musíte se okamžitě spojit se svým lékařem.**
- Pokud vznikne alergická reakce, může lékař infúzi zpomalit nebo zastavit a také nasadit další léky ke zvládnutí alergické reakce.

- Jestliže máte horečku nebo jestliže máte před podáním tohoto přípravku potíže s dýcháním, poraďte se se svým lékařem o možnosti odložení infuze přípravku Naglazyme.
- Jestliže máte průvodní onemocnění srdce, informujte během léčby přípravkem Naglazyme svého lékaře. Na základě této informace Vám může upravit infuzi.
- Tento přípravek nebyl testován u pacientů s postižením ledvin nebo jater. Pokud trpíte nedostatečností ledvin nebo jater, obraťte se na svého lékaře.
- Informujte svého lékaře, jestliže máte bolesti ve svalech, necitlivé paže nebo dolní končetiny či jakékoli střevní potíže nebo problémy s močovým měchýřem, protože mohou být způsobeny tlakem na míchu.

### **Další léčivé přípravky a Naglazyme**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

### **Těhotenství a kojení**

Přípravek Naglazyme by se neměl během těhotenství podávat, pokud to není nezbytně nutné. Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék. Není známo, zda se galsulfáza vylučuje do mateřského mléka, proto je nutné během léčby přípravkem Naglazyme přerušit kojení. Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

### **Tento přípravek obsahuje sodík**

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 0,8 mmol (18,4 mg) sodíku a podává se v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml. To je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným obsahem sodíku.

## **3. Jak se tento přípravek používá**

Přípravek Naglazyme Vám podá lékař nebo sestra.

Dávka závisí na Vaší tělesné hmotnosti. Doporučený dávkovací režim je 1 mg/1 kg tělesné hmotnosti s podáváním jednou týdně do žíly (nitrožilní infuzí). Jedna infuze potrvá přibližně 4 hodiny. Během první hodiny bude rychlost infuze pomalá (zhruba 2,5 % celkového roztoku) a v následujících 3 hodinách bude podána infuze zbývajícího objemu (přibližně 97,5 %).

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Naglazyme, než jste měl(a)**

Naglazyme se podává pod dohledem sestry nebo lékaře, kteří zkontrolují, že byla podána správná dávka a pokud to bude nutné, provedou příslušná opatření.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít tento přípravek**

Jestliže vynecháte infuzi Naglazymu, spojte se se svým lékařem.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky byly většinou u pacientů pozorovány během podávání léku nebo krátce poté („reakce spojené s infuzí“). Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly otok obličeje a horečka (velmi časté); pauzy mezi dechy delší než normálně, potíže s dýcháním, astma a kopřivka (časté); a otok jazyka a hrdla a závažná alergická reakce na tento přípravek (neznámá četnost).

Pokud se u Vás taková reakce objeví, **prosím, sdělte to ihned svému lékaři**. Může být nutné Vám podat další léky k prevenci alergické reakce (např. antihistaminika a/nebo kortikosteroidy) nebo ke snížení horečky (antipyretika).

Nejčastější příznaky reakcí spojených s infuzí zahrnují horečku, zimnici, vyrážku, kopřivku a dušnost.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytovat u více než 1 osoby z 10):

- Bolest v krku
- Gastroenteritida
- Snížené reflexy
- Bolest hlavy
- Zánět oka
- Zakalené oči
- Zhoršený sluch
- Vysoký krevní tlak
- Ucpaný nos
- Vystouplý pupek
- Zvracení
- Nevolnost
- Svědění
- Bolest (například ucha, břicha, kloubů, na hrudníku)
- Malátnost

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytovat nejvýše u 1 osoby z 10):

- Třes
- Nízký krevní tlak
- Kašel
- Sípání
- Zarudnutí kůže

Jiné nežádoucí účinky s neznámou četností:

- Šok
- Brnění
- Zpomalená srdeční frekvence
- Zrychlená srdeční frekvence
- Namodralá kůže
- Bledost kůže
- Nízká hladina kyslíku v krvi
- Zrychlené dýchání

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to ihned svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak tento přípravek uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekční lahvičce za Použitelné do. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky:

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Zředěné roztoky:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu až 4 dnů při pokojové teplotě (23 °C - 27 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek Naglazyme použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C a dále až 24 hodin při pokojové teplotě (23 °C - 27 °C) během podávání.

Nepoužívejte přípravek Naglazyme, pokud obsahuje viditelné částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Naglazyme obsahuje

- Léčivou látkou je galsulfasum. Jeden ml přípravku Naglazyme obsahuje 1 mg galsulfázy. Jedna 5 ml injekční lahvička obsahuje 5 mg galsulfázy. Galsulfáza je rekombinantní forma lidské N-acetylgalaktosamin-4-sulfatázy a vytváří se rekombinantní technologií DNA s použitím savčí buněčné kultury z vaječníků čínských křečků (CHO).
- Pomocné látky jsou: chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80, Voda pro injekci.

### Jak přípravek Naglazyme vypadá a co obsahuje toto balení

Naglazyme se dodává jako koncentrát pro infuzní roztok. Čirý až mírně opalizující a bezbarvý až bledě žlutý roztok nesmí obsahovat viditelné částice. Roztok musí být před infuzí zředěný.

**Velikosti balení:** 1 a 6 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### Držitel rozhodnutí o registraci

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

#### Výrobce

Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irsko

### Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/YYYY

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury: <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky, týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

<-----  
Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

*Naglazyme nesmí být v téže infuzi mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny níže.*

Jedna injekční lahvička s přípravkem Naglazyme je určena jen pro jedno použití. Koncentrát pro infuzní roztok se musí ředit infúzním roztokem 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného za aseptických podmínek. Doporučuje se podávat pacientům zředěný roztok přípravku Naglazyme pomocí infúzní soupravy vybavené in-line filtrem 0,2 µm.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### Příprava infuze přípravku Naglazyme (použijte aseptický postup)

Je třeba určit počet injekčních lahviček, které se mají ředit na základě hmotnosti jednotlivého pacienta, a je nutné je vyjmout z ledničky přibližně 20 minut předem, aby mohly dosáhnout pokojové teploty.

Před ředěním je třeba u každé injekční lahvičky zkontrolovat přítomnost částic a změnu zbarvení. Čirý až mírně opalizující a bezbarvý až světle žlutý roztok nesmí obsahovat viditelné částice.

Z 250 ml infúzního vaku se natáhne a odstraní takový objem infúzního roztoku 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného, který se rovná celkovému objemu přípravku Naglazyme, jenž se má přidat. U pacientů, kteří jsou citliví na přetížení objemem kapaliny a váží méně než 20 kg, by se mělo zvážit použití 100 ml infúzního vaku; v takovém případě je třeba snížit rychlost infuze (v ml/min.) tak, aby celková délka trvala min. 4 hodiny. Při použití 100 ml vaků lze objem přípravku Naglazyme přidat přímo do infúzního vaku.

Objem přípravku Naglazyme se zvolna přidá do infúzního roztoku 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného.

Roztok se před infuzí jemně promíchá.

V roztoku je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat přítomnost částic. Použit lze pouze čiré a bezbarvé roztoky bez viditelných částic.