

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Naglazyme 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 1 mg de galsulfasa. Un vial de 5 ml contiene 5 mg de galsulfasa.

La galsulfasa es una forma recombinante de la N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa humana que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de cultivos de células de ovario de hámster chino (CHO).

Excipientes

Cada vial de 5 ml contiene 0,8 mmol (18,4 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Naglazyme está indicado para el tratamiento enzimático sustitutivo a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de *mucopolisacaridosis* VI (MPS VI, deficiencia de N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa; síndrome de Maroteaux-Lamy) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Como sucede con todas las enfermedades lisosomales hereditarias, es de suma importancia, especialmente en las formas graves, iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible, antes de la aparición de las manifestaciones clínicas irreversibles de la enfermedad.

Un médico experto en el tratamiento de pacientes con MPS VI u otras enfermedades metabólicas hereditarias debe supervisar el tratamiento con Naglazyme. Naglazyme se debe administrar en las instalaciones clínicas adecuadas en las que se disponga de acceso inmediato a un equipo de reanimación para el tratamiento de emergencias médicas.

Posología

La pauta posológica recomendada de galsulfasa es de 1 mg/kg de peso corporal, administrado una vez a la semana como perfusión intravenosa durante 4 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Naglazyme en pacientes mayores de 65 años, y no se puede recomendar ninguna pauta posológica alternativa para estos pacientes.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de Naglazyme en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 5.2), y no se puede recomendar ninguna pauta posológica alternativa para estos pacientes.

Población pediátrica

No hay evidencia sobre consideraciones especiales para la administración de Naglazyme a la población pediátrica. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1.

Forma de administración

La velocidad inicial de perfusión se debe ajustar de modo que durante la primera hora se perfunda aproximadamente un 2,5% del total de la solución y el volumen restante (aproximadamente el 97,5%) durante las siguientes 3 horas.

Se considerará el empleo de bolsas de perfusión de 100 ml en pacientes sensibles a la sobrecarga de volumen de líquido y en aquellos con un peso corporal inferior a 20 kg; en dichos casos, se reducirá la velocidad de perfusión (ml/min) de modo que la duración total no sea menor de 4 horas.

Para información sobre el pretratamiento, ver sección 4.4, y para instrucciones adicionales, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes, si la hipersensibilidad no es controlable.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Manejo de vías respiratorias afectadas

Se recomienda precaución en el manejo y tratamiento de pacientes con afectación de las vías aéreas, limitando o monitorizando rigurosamente el uso de antihistamínicos y de otros medicamentos sedantes. Asimismo se considerará recurrir a la presión positiva de las vías aéreas durante el sueño y a una posible traqueostomía en situaciones clínicas que lo requieran.

En pacientes que presenten una enfermedad febril o respiratoria aguda puede ser necesario retrasar la perfusión de Naglazyme.

Manejo de reacciones asociadas a la perfusión

Los pacientes tratados con Naglazyme han desarrollado reacciones asociadas a la perfusión (RAP) definidas como cualquier reacción adversa durante la perfusión o hasta el final del día de la perfusión (ver sección 4.8).

De acuerdo con los datos obtenidos en los ensayos clínicos con Naglazyme, cabe esperar que la mayoría de los pacientes desarrolle anticuerpos IgG contra la galsulfasa en las primeras 4-8 semanas de tratamiento.

En los ensayos clínicos con Naglazyme, las RAP habitualmente respondieron a la interrupción o ralentización de la perfusión y (pre-)tratando al paciente con antihistamínicos y/o antipiréticos (paracetamol), lo que permite que el paciente continúe el tratamiento.

Como se dispone de experiencia limitada con la reanudación del tratamiento tras una interrupción prolongada, se requiere precaución debido al incremento del riesgo teórico de una reacción de hipersensibilidad.

En el tratamiento con Naglazyme, se recomienda la administración de un pre-tratamiento con medicamentos (antihistamínicos con o sin antipiréticos) aproximadamente 30-60 minutos antes del inicio de la perfusión para minimizar la aparición de posibles RAP.

En caso de RAP leve o moderada, se considerará el tratamiento con antihistamínicos y paracetamol y/o la reducción de la velocidad de perfusión a la mitad de la velocidad a la que se produjo la reacción.

En caso de una única RAP grave, deberá detenerse la perfusión hasta la resolución de los síntomas y se considerará el tratamiento con antihistamínicos y paracetamol. La perfusión se reiniciará con una reducción de la velocidad de perfusión al 50%-25% de la velocidad a la que se produjo la reacción.

En caso de una RAP moderada repetida o una re-exposición tras una única RAP grave, se considerará el pre-tratamiento (antihistamínicos y paracetamol y/o corticosteroides) y una reducción de la velocidad de perfusión al 50%-25% de la velocidad a la que se produjo la reacción.

Como sucede con cualquier otro medicamento proteico de administración intravenosa, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad graves de tipo alérgico. Si se producen dichas reacciones, se recomienda la inmediata interrupción de Naglazyme y la instauración del tratamiento médico adecuado. Deben considerarse los estándares médicos actuales en el tratamiento de emergencia. En pacientes que han experimentado reacciones alérgicas durante la infusión de Naglazyme, se recomienda precaución en la re-exposición; se debe disponer de personal debidamente formado y de equipo para la resucitación de urgencia (incluyendo epinefrina) durante las infusiones. La hipersensibilidad grave o potencialmente mortal es una contraindicación para la re-exposición, si la hipersensibilidad no es controlable. Ver también sección 4.3.

Compresión de la médula espinal o cervical

La compresión de la médula espinal/cervical (CMEC), con mielopatía resultante, es una complicación conocida y grave que puede estar causada por la MPS VI. Se han notificado casos posteriores a la comercialización de pacientes tratados con Naglazyme en los que apareció o empeoró un cuadro de CMEC que requirió cirugía de descompresión. Se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos y síntomas de compresión de la médula espinal/cervical (como dolor de espalda, parálisis de las extremidades inferiores por debajo de la zona de compresión o incontinencia urinaria y fecal), para que reciban una atención médica adecuada.

Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda

Se recomienda precaución cuando se administre Naglazyme a pacientes sensibles a la sobrecarga de volumen de líquido, tales como pacientes con un peso de 20 kg o menos, pacientes con una dolencia respiratoria subyacente aguda o pacientes con la función cardíaca y/o respiratoria afectada, ya que se puede producir una insuficiencia cardíaca congestiva. Durante la perfusión de Naglazyme se debe disponer de acceso inmediato a medidas de supervisión y asistencia médica adecuadas y algunos pacientes pueden necesitar periodos de observación prolongados que se deben basar en las necesidades individuales del paciente (ver sección 4.2).

Reacciones inmunitarias

Se han observado reacciones por inmunocomplejos de tipo III, como la glomerulonefritis membranosa, con la administración de Naglazyme. Si se producen reacciones inmunitarias, se considerará la interrupción de la administración de Naglazyme y se instaurará el tratamiento médico adecuado. Se considerarán los riesgos y beneficios de readministrar Naglazyme después de una reacción inmunitaria (ver sección 4.2).

Dieta restringida en sodio

Este medicamento contiene 0,8 mmol (18,4 mg) de sodio por vial equivalente a y% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto y es administrado en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (ver sección 6.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos clínicos sobre la utilización de Naglazyme en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo o desarrollo embrional/fetal (ver sección 5.3). Naglazyme no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si la galsulfasa se excreta a la leche, por lo que debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Naglazyme.

Fertilidad

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos con dosis de hasta 3 mg/kg/día que no revelaron evidencias de un perjuicio de la fertilidad o daño del embrión o feto debido a Naglazyme.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Debido al escaso número de pacientes de los ensayos clínicos, los datos de acontecimientos adversos (AA) de todos los estudios de Naglazyme se han agrupado y revisado en un solo análisis de seguridad de los ensayos clínicos.

Todos los pacientes tratados con Naglazyme (59/59) registraron al menos un AA. La mayoría de los pacientes (42/59; 71%) experimentaron al menos una reacción farmacológica adversa. Las reacciones adversas más frecuentes fueron pirexia, exantema, prurito, urticaria, escalofríos/temblores, náuseas, cefalea, dolor abdominal, vómitos y disnea. Entre las reacciones adversas graves figuraba edema laríngeo, apnea, pirexia, urticaria, dificultad respiratoria, angioedema, asma y reacción anafilactoide.

Las reacciones asociadas a la perfusión, definidas como reacciones adversas que aparecen durante la perfusión de Naglazyme o hasta el final del día de la perfusión, se observaron en 33 (56%) de los 59 pacientes tratados con Naglazyme en cinco ensayos clínicos. Las reacciones asociadas a la perfusión se produjeron desde la semana 1 hasta la 146 del tratamiento con Naglazyme, y durante múltiples perfusiones, aunque no siempre en semanas consecutivas. Síntomas muy frecuentes de estas reacciones asociadas a la perfusión fueron pirexia, escalofríos/temblores, exantema, urticaria y disnea. Síntomas frecuentes de reacciones asociadas a la perfusión fueron prurito, vómitos, dolor abdominal, náuseas, hipertensión, cefalea, dolor torácico, eritema, tos, hipotensión, angioedema, dificultad respiratoria, temblor, conjuntivitis, malestar general, broncospasmo y artralgia

Las reacciones adversas se recogen en la Tabla 1 clasificadas por sistema orgánico.

Las reacciones se recogen siguiendo la convención MedDRA sobre frecuencia. Las reacciones adversas muy frecuentes son las que aparecieron con una frecuencia $\geq 1/10$. Las reacciones adversas

frecuentes aparecieron con una frecuencia de $\geq 1/100$ a $<1/10$. Debido a la pequeña población de pacientes, una reacción adversa en un solo paciente se clasifica como frecuente.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas registradas durante el período posterior a la comercialización se incluyen en la categoría de “frecuencia no conocida”.

En conjunto, se produjo un caso de apnea del sueño en todos los estudios clínicos.

Tabla 1: Frecuencia de reacciones farmacológicas adversas con Naglazyme

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	MedDRA Término preferente	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia, choque	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Faringitis ¹ , gastroenteritis ¹	Muy frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Arreflexia ¹ , cefalea	Muy frecuentes
	Temblor	Frecuentes
	Parestesia	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis ¹ , opacidad corneal ¹	Muy frecuentes
Trastornos cardíacos	Bradicardia, taquicardia, cianosis	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Otalgia ¹ , hipoacusia ¹	Muy frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión ¹	Muy frecuentes
	Hipotensión	Frecuentes
	Palidez	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ¹ , congestión nasal ¹	Muy frecuentes
	Apnea ¹ , tos, dificultad respiratoria, asma, broncospasmo	Frecuentes
	Edema laríngeo, hipoxia, taquipnea	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ¹ , hernia umbilical ¹ , vómitos, náuseas	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema ¹ , exantema ¹ , urticaria, prurito	Muy frecuentes
	Eritema	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor ¹ , dolor torácico ¹ , temblores ¹ , malestar general ¹ , pirexia	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes

¹Reacciones registradas con más frecuencia en la rama activa del estudio controlado con placebo que en la rama del placebo; frecuencia determinada a partir de 39 pacientes del estudio enmascarado de fase 3.

Se registraron otras reacciones con frecuencia conocida de 59 pacientes tratados con Naglazyme de los cinco ensayos clínicos.

Se registraron reacciones de frecuencia desconocida después de la comercialización.

En cuatro pacientes de edad < 1 año, el perfil general de seguridad de una dosis más elevada (2 mg/kg/semana) no difirió de manera clínicamente importante del de la dosis recomendada de 1 mg/kg/semana y resultó ser consistente con el perfil de seguridad de Naglazyme en niños mayores.

Inmunogenicidad

De los 59 pacientes tratados con Naglazyme en los ensayos clínicos, se analizaron los anticuerpos IgG en 54. Presentaron resultados positivos de anticuerpos IgG contra galsulfasa 53/54 pacientes (98%).

Se llevó a cabo un análisis completo de anticuerpos basado en datos procedentes de tres ensayos clínicos con 48 pacientes.

Aunque una proporción mayor de sujetos con títulos totales de anticuerpos elevados experimentaron reacciones recurrentes a la perfusión, ni la frecuencia ni la intensidad eran predecibles a partir del título de anticuerpos contra galsulfasa. Asimismo, el desarrollo de anticuerpos tampoco es predictivo de una eficacia menor, si bien los sujetos con respuesta limitada en términos de parámetros de resistencia física o de glucosaminoglicanos (GAG) en orina tendían a presentar valores máximos de anticuerpos contra galsulfasa superiores a los observados en sujetos con buena respuesta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Varios pacientes han recibido la dosis total de Naglazyme aproximadamente al doble de la velocidad de perfusión recomendada sin reacciones adversas aparentes.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados para el aparato digestivo y metabolismo, enzimas, Código ATC: A16AB08.

Las enfermedades por almacenamiento de mucopolisacáridos están ocasionadas por la deficiencia de enzimas lisosómicas específicas necesarias para el catabolismo de los glucosaminoglucanos (GAG). La MPS VI es un trastorno heterogéneo y multisistémico caracterizado por la deficiencia de N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa, una hidrolasa lisosómica que cataliza la hidrólisis de los grupos sulfato de un glucosaminoglucano, el dermatán sulfato. La reducción o ausencia de la actividad de N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa tiene como resultado la acumulación de dermatán sulfato en muchos tipos celulares y tejidos.

El fundamento del tratamiento enzimático sustitutivo es restablecer un nivel de actividad enzimática suficiente para hidrolizar el sustrato acumulado y evitar su acumulación.

La galsulfasa purificada, una forma recombinante de la N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa humana, es una glucoproteína con un peso molecular aproximado de 56 kD. La galsulfasa contiene 495 aminoácidos, tras la escisión del extremo N-terminal. La molécula contiene 6 dianas de N-glicosilación con oligosacáridos. Tras la perfusión intravenosa, la galsulfasa se elimina rápidamente de la circulación y es captada por las células, probablemente por los receptores manosa-6-fosfato, y transportada a los lisosomas.

Los tres ensayos clínicos con Naglazyme se centraron en la evaluación de las manifestaciones sistémicas de la MPS VI como resistencia, movilidad articular, dolor y rigidez articulares, obstrucción respiratoria superior, destreza manual y agudeza visual.

La seguridad y eficacia de Naglazyme se evaluaron en un ensayo en fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 39 pacientes con MPS VI, de 5 a 29 años de edad. La mayoría de los pacientes presentaba baja estatura, deterioro de la resistencia y síntomas musculoesqueléticos. Se incluyó en el ensayo a los pacientes que al inicio de el ensayo podían andar más de 5 m pero menos de 250 m en 6 minutos, en la prueba de la caminata de 12 minutos (*12 Minute Walk Test*) o menos de 400 m a los 12 minutos.

Los pacientes recibieron 1 mg/kg de galsulfasa o placebo cada semana durante un total de 24 semanas. La variable principal de eficacia fue el número de metros caminados en 12 minutos en la semana 24 en comparación con el número de metros caminados al inicio del ensayo. Las variables secundarias de eficacia fueron el número de peldaños por minuto en 3 minutos en la prueba de subir escaleras y la excreción urinaria de glucosaminoglucanos en pacientes tratados con Naglazyme en comparación con placebo en la semana 24. Posteriormente, 38 pacientes participaron en una extensión abierta del ensayo en la que recibieron 1 mg/kg de galsulfasa cada semana.

Tras 24 de semanas de tratamiento, los pacientes que recibieron Naglazyme experimentaron una mejoría de 92 ± 40 m de la distancia caminada en 12 minutos respecto a los pacientes tratados con placebo ($p = 0,025$). Los pacientes tratados experimentaron una mejoría de 5,7 peldaños por minuto en la prueba de subir escaleras en 3 minutos (*3 Minute Stair Climb*) respecto a los pacientes tratados con placebo. Los pacientes tratados con Naglazyme experimentaron asimismo una reducción de la excreción urinaria de glucosaminoglucanos de $238 \pm 17,8$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina (media \pm error estándar [EE]) tras 24 semanas de tratamiento respecto a los pacientes tratados con placebo. Los resultados de la determinación de GAG se aproximaron al intervalo normal para el grupo de edad en los pacientes tratados con Naglazyme.

En un ensayo adicional en fase 4, aleatorizado, de dos dosis, cuatro pacientes con MPS VI de edad < 1 año se trataron con 1 ó 2 mg/kg/semana durante 53 a 153 semanas.

Aunque sean limitadas por el muy reducido número de pacientes incluidos, las conclusiones que se pueden obtener de este ensayo son las siguientes:

El tratamiento con Naglazyme demostró una mejoría o ausencia de empeoramiento del dismorfismo facial. No pudo prevenir la progresión de la displasia esquelética ni el desarrollo de hernias, y no pudo prevenir la progresión de la opacificación corneal. Durante este limitado periodo de seguimiento, la tasa de crecimiento permaneció normal. En los cuatro sujetos se registró una mejoría auditiva al menos en un oído. Los niveles urinarios de GAG disminuyeron en más del 70%, lo cual es consistente con los resultados obtenidos en pacientes mayores.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se evaluó la farmacocinética de galsulfasa en 13 pacientes con MPS VI que recibieron 1 mg/kg de galsulfasa en una perfusión de 4 horas. Tras 24 semanas de tratamiento, la media de la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) fue de 2,357 (\pm desviación estándar [SD] 1,560) ng/ml y la del área bajo la curva (AUC_{0-4}) fue de 5,860 (\pm SD 4,184) h x ng/ml. El volumen de distribución (V_z) medio fue de 316 (\pm SD 752) ml/kg y el aclaramiento plasmático (CL) medio fue de 7,9 (\pm 14,7) ml/min/kg. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) media fue de 22,8 (\pm 10,7) minutos en la semana 24.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos de pacientes en ensayos de fase 1 se han mantenido estables a largo plazo (al menos hasta 194 semanas).

La galsulfasa es una proteína y cabe esperar su catabolismo por hidrólisis peptídica. Por consiguiente, la insuficiencia hepática no debería alterar la farmacocinética de galsulfasa de manera clínicamente

significativa. El aclaramiento renal de galsulfasa se considera una vía minoritaria de eliminación (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis única, toxicidad de dosis repetidas o sobre toxicidad para la reproducción o el desarrollo embrionario y fetal en ratas o conejos. No se ha investigado la toxicidad perinatal y postnatal. No cabe esperar potencial genotóxico ni carcinogénico.

Se desconoce la causa de la relevancia clínica de la toxicidad hepática (hiperplasia ductal biliar/inflamación periportal) observada en el estudio de dosis repetidas en monos con dosis clínicamente relevantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
Fosfato sódico monobásico monohidrato
Fosfato sódico dibásico heptahidrato
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Viales no abiertos: 3 años.

Soluciones diluidas: Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso hasta 4 días a temperatura ambiente (23 °C - 27 °C).

Por razones de seguridad microbiológica, Naglazyme debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario, y normalmente no deben exceder de 24 horas a 2 °C - 8 °C, seguidas de hasta 24 horas a temperatura ambiente (23 °C - 27 °C) durante la administración.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial (vidrio tipo 1) con un tapón (goma de clorobutilo o butilo siliconado) y un precinto (aluminio) con tapa (polipropileno) flip-off.

Tamaños de envases: 1 y 6 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial de Naglazyme es para un único uso. El concentrado para solución para perfusión debe diluirse con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión mediante una técnica aséptica. Se recomienda que la solución diluida de Naglazyme se administre a los pacientes mediante un equipo de perfusión equipado con un filtro en línea de 0,2 micrometros.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Preparación de la perfusión de Naglazyme (se utilizará una técnica aséptica)

Se determinará el número de viales a diluir de acuerdo con el peso del paciente y se retirarán de la nevera aproximadamente unos 20 minutos antes para permitir que alcancen la temperatura ambiente.

Antes de la dilución, se inspeccionará cada vial para detectar partículas o cambios de color. La solución transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido debe estar libre de partículas visibles.

Se extraerá y desechará un volumen de la solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión de una bolsa de perfusión de 250 ml igual al volumen total de Naglazyme que se añade. Se considerará el uso de bolsas de perfusión de 100 ml en pacientes sensibles a la sobrecarga de volumen de líquido y en aquellos con un peso corporal inferior a 20 kg; en dichos casos, se reducirá la velocidad de perfusión (ml/min) de modo que la duración total no sea menor de 4 horas. Si se usan bolsas de 100 ml, el volumen de Naglazyme puede añadirse directamente a la bolsa de perfusión.

El volumen de Naglazyme se añadirá lentamente a la solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

La solución se mezclará suavemente antes de la perfusión.

Se inspeccionará visualmente la solución para detectar partículas antes del uso. Sólo se usarán las soluciones transparentes e incoloras sin partículas visibles.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 24 enero 2006
Fecha de la última renovación: 26 enero 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/YYYY

La información detallada de este producto está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) de los principio(s) activo(s) biológico(s)

BioMarin Pharmaceutical Inc.
46 Galli Drive, Novato, CA 94949
Estados Unidos de América

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Naglazyme 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Galsulfasa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución contiene 1 mg de galsulfasa. Un vial de 5 ml contiene 5 mg de galsulfasa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio
Fosfato de sodio monobásico monohidrato
Fosfato de sodio dibásico heptahidrato
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de concentrado para solución para perfusión
6 viales de concentrado para solución para perfusión
5 mg/5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO
--

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

Conservar en nevera
No congelar

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA
--

Para un solo uso
La solución no utilizada debe desecharse

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/05/324/001 1 vial
EU/1/05/324/002 6 viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

CP:
NS:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
VIAL transparente de 1,5 ml**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Naglazyme 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Galsulfase
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

5 mg/5 ml

6. OTROS

Conservar en nevera
No congelar

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Naglazyme 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Galsulfasa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es este Naglazyme y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar este Naglazyme
3. Cómo se usa este Naglazyme
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Naglazyme
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es este Naglazyme y para qué se utiliza

Naglazyme se utiliza para tratar a pacientes con MPS VI (Mucopolisacaridosis VI).

Personas afectadas de MPS VI presentan un nivel bajo o nulo de una enzima denominada N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa que desdobla sustancias específicas (glicosaminoglicanos) en el cuerpo. Como consecuencia, estas sustancias no son desdobladas y procesadas por el cuerpo como deberían. Se acumulan en muchos tejidos en el cuerpo, lo cual causa los síntomas de la MPS VI.

Cómo funciona Naglazyme

Este medicamento contiene una enzima recombinante denominada galsulfase que puede reemplazar a la enzima natural que falta en pacientes con MPS VI. Se ha demostrado que el tratamiento mejora la resistencia para caminar y subir escaleras, y reduce las concentraciones de glucosaminoglucanos en el organismo. Este medicamento puede mejorar los síntomas de la MPS VI.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Naglazyme

No use Naglazyme

- Si ha experimentado reacciones alérgicas (de hipersensibilidad) graves o potencialmente mortales a la galsulfasa o a cualquiera de los demás componentes de Naglazyme y la readministración del medicamento no tuvo éxito.

Advertencias y precauciones

- Si es tratado con Naglazyme, puede desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. Una reacción relacionada con la perfusión es cualquier efecto adverso que aparece durante la perfusión o hasta el final del día de la perfusión (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”). Si experimenta tal reacción, **debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico.**
- Si experimenta una reacción alérgica, su médico puede ralentizar o interrumpir su perfusión. Su médico también puede darle medicamentos adicionales para tratar cualquier reacción alérgica.
- Si tiene fiebre o dificultad para respirar antes de usar este medicamento, consulte con su médico sobre la posibilidad de retrasar la perfusión de Naglazyme.
- Si tiene una enfermedad cardíaca subyacente, informe a su médico en cualquier momento mientras recibe tratamiento con Naglazyme. Este puede ajustar la perfusión teniendo en cuenta dicha información.

- Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con problemas del hígado o riñón. Consulte a su médico si está afectado de insuficiencia renal o hepática.
- Hable con su médico si presenta dolor muscular, entumecimiento de los brazos o las piernas o cualquier problema intestinal o urinario, ya que pueden estar causados por presión en la médula espinal.

Otros medicamentos y Naglazyme

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

Naglazyme no debe administrarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. Se desconoce si la galsulfasa se excreta por la leche, por lo que deberá interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Naglazyme. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios acerca del efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Este medicamento contiene sodio

Este medicamento contiene 0,8 mmol (18,4 mg) de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial de 5 ml. Esto equivale al y% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto y se administra en solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml...

3. Cómo usar Naglazyme

Su médico o enfermera le administrará Naglazyme.

La dosis que usted reciba dependerá de su peso corporal. La dosis recomendada es de 1 mg/kg de peso corporal, administrado una vez a la semana por gota a gota en una vena (como perfusión intravenosa). Cada perfusión durará aproximadamente 4 horas. Durante la primera hora, la velocidad de perfusión será lenta (aproximadamente un 2,5% del total de la solución) y el volumen restante (aproximadamente el 97,5%) será administrado durante las siguientes 3 horas.

Si se le administra más Naglazyme del que debe

Naglazyme se administra bajo la supervisión de una enfermera o de un médico, él o ella controlarán que la dosis que se le administra es correcta y actuarán en consecuencia en caso necesario.

Si olvidó que le administraran Naglazyme

Si ha omitido una perfusión de Naglazyme, póngase en contacto con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se observaron efectos adversos principalmente mientras los pacientes recibían el medicamento o poco después ("reacciones relacionadas con la perfusión"). Los efectos adversos más graves fueron inflamación facial y fiebre (muy frecuentes), espacios más largos de lo normal entre inspiraciones, dificultad respiratoria, asma y urticaria (frecuentes); e inflamación de la lengua y la garganta, y reacción alérgica grave a este medicamento (con una frecuencia desconocida).

Si experimenta cualquier reacción como estas, **informe a su médico inmediatamente**. Tal vez necesite recibir medicamentos adicionales para prevenir una reacción alérgica (p. ej. antihistamínicos o corticosteroides) o para reducir la fiebre (antipiréticos).

Los síntomas más frecuentes de reacciones relacionadas con la perfusión comprenden fiebre, escalofríos, erupción cutánea, urticaria y dificultad para respirar.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de garganta
- Gastroenteritis
- Disminución de los reflejos
- Dolor de cabeza
- Inflamación de los ojos
- Visión borrosa
- Falta de audición
- Hipertensión
- Congestión nasal
- Prominencia umbilical
- Vómitos
- Náuseas
- Picazón
- Dolor (de oídos, abdominal, en las articulaciones, en el pecho)
- Malestar general

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Temblor
- Hipotensión
- Tos
- Sonido silbante al respirar (sibilancia)
- Enrojecimiento de la piel

Otros efectos adversos con una frecuencia no conocida :

- Choque
- Hormigueo
- Reducción de la frecuencia cardíaca
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Piel azulada
- Palidez de la piel
- Bajo oxígeno en la sangre
- Respiración rápida

Si experimenta cualquiera de esos síntomas, u otros síntomas que no aparecen en este prospecto, consulte a su médico inmediatamente. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Naglazyme

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales sin abrir:

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Soluciones diluidas: Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso hasta 4 días a temperatura ambiente (23 °C - 27 °C).

Para evitar contaminaciones microbiológicas, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario, y normalmente no deben exceder de 24 horas a 2 °C - 8 °C, seguidas de hasta 24 horas a temperatura ambiente (23 °C - 27 °C) durante la administración.

No emplee Naglazyme si observa partículas visibles.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Naglazyme

- El principio activo es galsulfasa. Cada mililitro de Naglazyme contiene 1 mg de galsulfasa. Un vial de 5 ml contiene 5 mg de galsulfasa. La galsulfasa es N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa humana recombinante producida en células de ovario de hámster chino (CHO) modificadas por ingeniería genética.
- Los demás componentes son: cloruro sódico, fosfato sódico monobásico, monohidrato, fosfato sódico dibásico heptahidrato, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Naglazyme se suministra como concentrado para solución para perfusión. El concentrado varía de transparente a ligeramente opalescente, y de incoloro a color amarillo pálido, y no debe contener partículas visibles. La solución debe diluirse antes de que se pueda perfundir.

Tamaños de envases: 1 y 6 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/YYYY

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

<-----
Esta información está dirigida únicamente a médicos y profesionales sanitarios:

Naglazyme no se debe mezclar con ningún otro medicamento en la misma perfusión, excepto los mencionados a continuación.

Cada vial de Naglazyme es para un único uso. El concentrado para solución para perfusión debe diluirse con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión mediante una técnica aséptica. Se recomienda que la solución diluida de Naglazyme se administre a los pacientes mediante un equipo de perfusión equipado con un filtro en línea de 0,2 µm.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Preparación de la perfusión de Naglazyme (usar técnica aséptica)

Se determinará el número de viales a diluir de acuerdo con el peso del paciente y se retirarán de la nevera aproximadamente unos 20 minutos antes para permitir que alcancen la temperatura ambiente.

Antes de la dilución, se examinará visulamente cada vial para detectar la presencia de partículas o cambios de color. La solución, que varía entre transparente y ligeramente opalescente y de incolora a color amarillo pálido debe estar libre de partículas visibles.

Se extraerá y desechará un volumen de la solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión de una bolsa de perfusión de 250 ml igual al volumen total de Naglazyme que se añade. Se considerará el uso de bolsas de perfusión de 100 ml en pacientes sensibles a la sobrecarga de volumen de líquido y de peso inferior a 20 kg; en dichos casos, se reducirá la velocidad de perfusión (ml/min) de modo que la duración total siga siendo no inferior a 4 horas. Si se usan bolsas de 100 ml, el volumen de Naglazyme puede añadirse directamente a la bolsa de perfusión.

El volumen de Naglazyme se añadirá lentamente a la solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

La solución se mezclará suavemente para la perfusión.

Se inspeccionará visualmente la solución para detectar partículas antes del uso. Se usarán las soluciones transparentes e incoloras sin partículas visibles.