



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-1110-1321-17-7

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-1321-17-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GOBBI NOVAG SA., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto NAGLAZYME/galsulfasa la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto NAGLAZYME para la indicación solicitada.

Que asimismo, las áreas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico se deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de

Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto NAGLAZYME / galsulfasa dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GOBBI NOVAG S.A., la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial NAGLAZYME y nombre genérico galsulfasa, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2. BIOL, será comercializada en la República Argentina por GOBBI NOVAG S.A. según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1º de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de rótulo que consta IF-2019-109927881-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Acéptese el texto de prospecto que consta en IF-2019-109927679-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6º.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en IF-2019-109928098-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 7º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 8º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 9º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización efectiva citada en el artículo precedente, GOBBI NOVAG S.A. deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos presentado ante el departamento de Farmacovigilancia

ARTÍCULO 10.- Establécese que la firma GOBBI NOVAG S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 11.- Hágase saber a la firma GOBBI NOVAG S.A. que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 12.- Hágase saber a la firma GOBBI NOVAG S.A. que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 13.- Hágase saber a la firma GOBBI NOVAG S.A. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 14. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 15.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 16.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, los Anexos y el Certificado. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GOBBI NOVAG S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NAGLAZYME

Nombre Genérico (IFA/s): galsulfasa

Concentración: 1 mg/ml

Forma farmacéutica: concentrado para solución para perfusión

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
GALSULFASA	5	MG

Excipiente	Contenido	Unidad de medida
Cloruro sódico	13.6	mg
Fosfato sódico monobásico	34.5	mg

monohidrato		
Fosfato sódico dibásico heptahidrato	31.6	mg
Polisorbato 80	100	mg
Agua para inyectables	CSP 5	ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biotecnológico

Envase Primario: Vial de vidrio tipo 1 con un tapón de goma de clorobutilo siliconado y precinto de aluminio con tapa de polipropileno flip-off.

Presentaciones: Envase conteniendo 1 y 6 viales

Período de vida útil: 36 (TREINTA Y SEIS) meses

Forma de conservación: conservar en su envase original 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).

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.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: intravenosa

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:

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) Es fundamental tratar a niños menores de 5 años afectados de una forma grave de la enfermedad, a pesar de que no se incluyera a pacientes menores de 5 años en el ensayo pivotal de fase 3. Están disponibles datos limitados de pacientes menores de 1 año.

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

- BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC. 46 Galli Drive. Novato. California, Estados Unidos de América. Elaboración del ingrediente activo farmacéutico.
- JUBILANT HOLLISTERSTIER LLC 3525 NORTH REGAL STREET-SPOKANE-Washington, Estados

Unidos.

- VETTER PHARMA FERTIGUNG GMBH & CO KG. Eisenbahnstrasse 2-4- Langenargen- Baden Wurttemberg –Alemania. Elaboración del producto terminado.
- BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED- Kieran Scully. Shanbally. County Cork-Ringaskiddy. Irlanda. Elaboración del producto terminado, acondicionamiento secundario.
- ANDERSONBREKON (UK) LIMITED-Units2-7. Wye Valley Bussiness Park, Brecon Road- Hay-on Wye- Hereford-Reino Unido. Elaboración del producto terminado: acondicionamiento secundario.

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- GOBBI NOVAG S.A. - Fabián Onsari 486/498- Wilde- Provincia de Buenos Aires- Argentina Control de Calidad local, liberación y almacenamiento de producto terminado en Argentina.

Expediente N° 1-47-1110-1321-17-7

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.07.22 12:00:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.22 12:00:42 -03:00

194

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

Naglazyme®
Galsufasa 1 mg/mL
Concentrado para solución para infusión
Via de Administración Intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria alemana

Cada vial de 5 mL contiene: Galsulfasa 5,0 mg, Excipientes c.s.
Para un solo uso. Requiere dilución antes de su administración. La solución no utilizada debe desecharse.

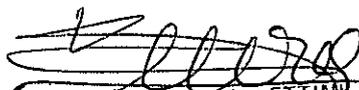
Conservar a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. No congelar
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

E.M.A.M.S. Certificado N°

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. Representante de Biomarin Europe Limited

Lote:

Vence:


Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 75020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

199

Naglazyme®
Galsufasa 1 mg/mL
Concentrado para solución para infusión
Via de Administración Intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria alemana

Contiene 6 viales

Cada vial de 5 mL contiene:

Galsulfasa	5,0 mg
Cloruro de sodio	43,80 mg
Fosfato sódico monobásico monohidrato	6,20 mg
Fosfato sódico dibásico heptahidrato	1,34 mg
Polisorbato 80	0,25 mg
Agua para inyectables c.s.p.	5 mL

Para un solo uso. Requiere dilución antes de su administración. La solución no utilizada debe desecharse.

Conservar a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. No congelar
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

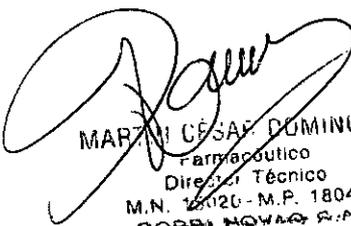
Elaborado por: VETTER PHARMA FERTIGUNG GMBH & CO. KG. Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Alemania para BioMarin Europe Limited.

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires - Representante de Biomarin Europe Limited

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico. M.N. N° 15020
Atención al cliente: 0800-333-1752

Lote:
Vence:


LIC. CATERINA BELLELLI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO NAGLAZYME

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.12 12:42:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.12 12:41:56 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Naglazyme[®]
Galsulfasa 1 mg/mL
Concentrado para solución para infusión
Vía de administración intravenosa



Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 5 mL contiene:

Galsulfasa*	5,0 mg
Cloruro de sodio	43,80 mg
Fosfato sódico monobásico monohidrato	6,20 mg
Fosfato sódico dibásico heptahidrato	1,34 mg
Polisorbato 80	0,25 mg
Agua para inyectables c.s.p.	5 mL

*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).

FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para infusión.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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).

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

INDICACIONES

Naglazyme[®] está indicado para el tratamiento de reemplazo enzimático 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 **Propiedades farmacodinámicas**).

Es fundamental tratar a niños menores de 5 años afectados por una forma grave de la enfermedad. (ver sección **Propiedades farmacodinámicas**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

1

Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

MARTÍN JESÚS QUIÑÓNEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 3025 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.

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 de reemplazo enzimático 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 sitios de N-glicosilación con oligosacáridos. Tras la infusión 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, randomizado, 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 del 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, randomizado, 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.

201

Propiedades Farmacocinéticas

Se evaluó la farmacocinética de galsulfasa en 13 pacientes con MPS VI que recibieron 1 mg/Kg de galsulfasa en una infusión de 4 horas. Tras 24 semanas de tratamiento, la media de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) fue de 2,357 (± desviación estándar [SD] 1,560) ng/mL y la del área bajo la curva (AUC₀₋₄) fue de 5,860 (±SD 4,184) h x ng/mL. El volumen de distribución (V_z) medio fue de 316 (±SD 752) mL/Kg y el aclaramiento plasmático (CL) medio fue de 7,9 (± 14,7) mL/min/Kg. La semivida de eliminación (t_{1/2}) media fue de 22,8 (± 10,7) minutos en la semana 24.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos de pacientes en ensayos de fase I 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 *Posología y forma de administración*).

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.

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

El régimen de dosificación recomendado de galsulfasa es de 1 mg/Kg de peso corporal, administrado una vez a la semana como infusión intravenosa durante 4 horas.

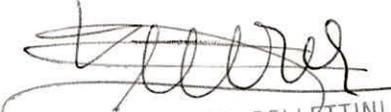
Poblaciones especiales

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 ningún régimen de dosificación alternativo 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 *Propiedades farmacocinéticas*), y no se puede recomendar ningún régimen de dosificación alternativo para estos pacientes.


Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 5020 - M.P. 18042
Asesorado por el M.P.

Población pediátrica

No hay pruebas de la necesidad de consideraciones especiales para la administración de Naglazyme[®] a la población pediátrica. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección **Propiedades farmacodinámicas**.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La velocidad inicial de infusión se debe ajustar de modo que durante la primera hora se infunda 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 infusión 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 infusión (mL/min) de modo que la duración total no sea menor de 4 horas.

Para información sobre el pretratamiento, ver sección **Advertencias y precauciones**, y para instrucciones adicionales, ver sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Complicaciones respiratorias agudas relacionadas con la administración

La apnea del sueño es común entre los pacientes con MPS VI y el tratamiento previo con antihistamínicos puede aumentar el riesgo de episodios de apnea. Debe considerarse la posibilidad de evaluar la permeabilidad de las vías respiratorias antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes que utilizan oxígeno suplementario o presión positiva continua de las vías respiratorias (continuous positive airway pressure, CPAP) durante el sueño deben tener disponibles estos tratamientos durante la infusión en caso de una reacción durante la infusión o en caso de somnolencia extrema o sueño inducidos por el uso de antihistamínicos.

Tenga en cuenta la posibilidad de posponer las infusiones de Naglazyme[®] en los pacientes con enfermedad febril o respiratoria aguda, debido a la posibilidad de riesgo respiratorio agudo durante la infusión de Naglazyme[®].

Anafilaxia y reacciones alérgicas

Se ha observado anafilaxia y reacciones alérgicas severas en pacientes durante y hasta 24 horas después de la infusión de Naglazyme[®]. Algunas de las reacciones pusieron en peligro la vida e incluyeron anafilaxia, shock, dificultad respiratoria, disnea, broncoespasmo, edema de laringe e hipotensión. Si hay anafilaxia u otras reacciones alérgicas severas, debe interrumpirse de inmediato la administración de Naglazyme[®] y debe iniciarse el tratamiento médico adecuado. En pacientes que hayan sufrido anafilaxia u otras reacciones alérgicas severas durante la infusión de Naglazyme[®], deberá tenerse precaución al momento de la re administración; se debe disponer de personal debidamente capacitado y equipos para la reanimación de emergencia (incluida epinefrina) durante la infusión.

Manejo de reacciones asociadas a la infusión

Los pacientes tratados con Naglazyme[®] han desarrollado reacciones asociadas a la infusión (RAI) definidas como cualquier reacción adversa durante la infusión o hasta el final del día de la infusión (ver sección **Reacciones adversas**).

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. 202

En los ensayos clínicos con Naglazyme[®], las RAI habitualmente respondieron a la interrupción o ralentización de la infusión 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 infusión para minimizar la aparición de posibles RAI.

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

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

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

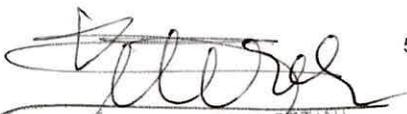
Como sucede con cualquier otro medicamento protéico de administración intravenosa, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad graves de tipo alérgico. Si se producen dichas reacciones, se recomienda la inmediata interrupción de Naglazyme[®] y el inicio de un tratamiento médico adecuado. Deben considerarse 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 **Contraindicaciones**.

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.

Reacciones inmunomediadas

Se han observado reacciones mediadas por inmunidad de tipo III con Naglazyme[®], como glomerulonefritis membranosa, al igual que ha ocurrido con otras terapias de reemplazo enzimático. Si hay reacciones mediadas por inmunidad, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interrumpir la administración de Naglazyme[®] e iniciar el tratamiento médico adecuado. Deben tenerse en cuenta los riesgos y beneficios al readministrar Naglazyme[®] después de una reacción mediada por la inmunidad. Algunos pacientes fueron reexpuestos con éxito y continuaron recibiendo Naglazyme[®] bajo una supervisión clínica estrecha.

 5
Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBLINO VAG S.A.


MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
GOBBLINO VAG S.A.

Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda

Debe administrarse Naglazyme[®] con precaución a pacientes susceptibles de sobrecarga de volumen de fluidos, como en los pacientes de 20 kg o menos, en los pacientes con enfermedad respiratoria aguda subyacente o en los pacientes con la función cardíaca o respiratoria comprometida, debido a que puede haber insuficiencia cardíaca congestiva. Deben existir medidas de supervisión y de respaldo médico disponibles durante la infusión de Naglazyme[®] y algunos pacientes pueden requerir tiempos de observación más prolongados que deben estar en función de las necesidades individuales del paciente.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

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 *Datos preclínicos de seguridad*). 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[®].

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia clínica

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 infusión, definidas como reacciones adversas que aparecen durante la infusión de Naglazyme[®] o hasta el final del día de la infusión, se observaron en 33 (56%) de los 59 pacientes tratados con Naglazyme[®] en cinco ensayos clínicos. Las reacciones asociadas a la infusión se produjeron desde la semana 1 hasta la 146 del tratamiento con Naglazyme[®], y durante múltiples infusiones, aunque no siempre en semanas consecutivas. Síntomas muy frecuentes de estas reacciones asociadas a la infusión fueron pirexia, escalofríos/temblores, exantema, urticaria y disnea. Síntomas frecuentes de reacciones asociadas a la infusión 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 preferencial	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia, shock	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 ciego de fase 3.


Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
N. 15.025 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.

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 infusión, 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.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las reacciones adversas siguientes durante el uso de Naglazyme[®] después de su aprobación. Debido a que estas reacciones son informadas de manera voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Además de las reacciones relacionadas con la infusión informada en los estudios clínicos, las siguientes reacciones graves que incluyen anafilaxia, shock, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia respiratoria ocurrieron durante la infusión de Naglazyme[®] en la experiencia de comercialización a nivel mundial.

Las reacciones adicionales a la infusión incluyeron pirexia, eritema, palidez, bradicardia, taquicardia, hipoxia, cianosis, taquipnea y parestesia.

Durante la vigilancia post-comercialización, se informó un único caso de nefropatía membranosa y se informó una pequeña cantidad de casos de trombocitopenia. En el caso de la nefropatía membranosa, la biopsia renal reveló complejos de inmunoglobina de galsulfasa en los glomérulos. Tanto en los casos de nefropatía membranosa y trombocitopenia, los pacientes fueron reexpuestos con éxito y continuaron recibiendo Naglazyme[®].

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.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”**

SOBREDOSIFICACIÓN

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



En caso de sospecha de una sobredosis con Naglazyme®, dirigirse al hospital más cercano o contactar los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

PERIODO DE VALIDEZ

Viales no abiertos: 3 años.

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) incluyendo la administración.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección *Período de Validez*.

PRESENTACIÓN

Presentación: 1 o 6 viales.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN y OTRAS MANIPULACIONES

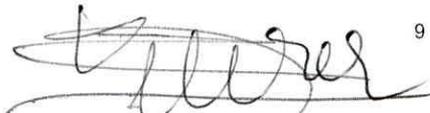
Cada vial de Naglazyme® es para un único uso. El concentrado para solución para infusión debe diluirse con una solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) para infusión mediante una técnica aséptica. Se recomienda que la solución diluida de Naglazyme® se administre a los pacientes mediante un equipo de infusión 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 infusión 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 heladera 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.


Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


MARTI ELISA DOMINGUEZ
Farmacéutico
Directo Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042

Se extraerá y desechará un volumen de la solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) para infusión de una bolsa de infusión de 250 mL igual al volumen total de Naglazyme® que se añade. Se considerará el uso de bolsas de infusión 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 infusión (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 infusión.

El volumen de Naglazyme® se añadirá lentamente a la solución para infusión de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).

La solución se mezclará suavemente antes de la infusión.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado por:

VETTER PHARMA FERTIGUNG GMBH & CO. KG. Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Alemania.

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires - Representante de Biomarin Europe Limited

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico. M.N. N° 15020

Atención al cliente: 0800-333-1752

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO NAGLAZYME

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.12 12:41:46 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.12 12:41:47 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE



Naglazyme®
Galsulfasa 1 mg/mL
Concentrado para solución para infusión
Vía de administración intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

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 presenta cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es este medicamento 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 participa en la degradación de sustancias específicas (glicosaminoglicanos) en el cuerpo. Como consecuencia, estas sustancias no son degradadas 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 este medicamento

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 este medicamento

No use este medicamento

- 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 infusión. Una reacción relacionada con la infusión es cualquier efecto adverso que aparece durante la infusión o hasta el final del día de la infusión (ver sección 4 "Posibles efectos adversos"). Si experimenta tal reacción, **debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico.**

11

Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

MARTIN GARCIA GUMINGUEZ
Director Técnico
M.N. 4020 M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.

- Si experimenta una reacción alérgica, su médico puede ralentizar o interrumpir su infusión. 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 infusión de Naglazyme[®].
- 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.

Uso de 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.

3. Cómo usar este medicamento

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 infusión intravenosa). Cada infusión durará aproximadamente 4 horas. Durante la primera hora, la velocidad de infusión 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 debiera

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 este medicamento

Si ha omitido una infusión de Naglazyme[®], póngase en contacto con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, 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 infusión"). 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 infusión comprenden fiebre, escalofríos, erupción cutánea, urticaria y dificultad para respirar.

206

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 desconocida :

- Shock
- 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. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

5. Conservación de este medicamento

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

Viales no abiertos:

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

No congelar.

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) incluyendo 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.

13

Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


MARINA CESARI DOMINGUEZ
Farmacéutica
Directora Técnica
M.N. 15020 - M.P. 18042

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 de sodio, fosfato sódico monobásico, monohidrato, fosfato sódico dibásico heptahidrato, polisorbato 80, agua para inyectables.

Aspecto de Naglazyme® y contenido del envase

Naglazyme® se suministra como concentrado para solución para infusión. 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 infundir.

Presentación: 1 o 6 viales.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado por: VETTER PHARMA FERTIGUNG GMBH & CO. KG.Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Alemania

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires - Representante de Biomarin Europe Limited

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico. M.N. N° 15020

Atención al cliente: 0800-333-1752

Fecha de última revisión:

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

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

Cada vial de Naglazyme® es para un único uso. El concentrado para solución para infusión debe diluirse con una solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) para infusión mediante una técnica aséptica. Se recomienda que la solución diluida de Naglazyme® se administre a los pacientes mediante un equipo de infusión 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 infusión 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 heladera aproximadamente unos 20 minutos antes para permitir que alcancen la temperatura ambiente.

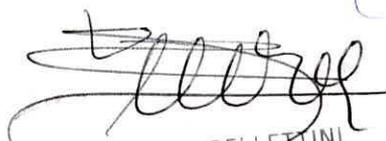
Antes de la dilución, se examinará visualmente cada vial para detectar la presencia de partículas o cambios de color. La solución, que varía entre transparente y ligeramente opalescente y de incolora a color amarillo pálido debe estar libre de partículas visibles.

Se extraerá y desechará un volumen de la solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) para infusión de una bolsa de infusión de 250 mL igual al volumen total de Naglazyme® que se añade. Se considerará el uso de bolsas de infusión 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 infusión (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 infusión.

El volumen de Naglazyme® se añadirá lentamente a la solución para infusión de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).

La solución se mezclará suavemente para la infusión.

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



Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.



MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacólogo
Directo Técnico
M.N. 15020 - M.F. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFO PACIENTE NAGLAZYME

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.12 12:42:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.12 12:42:24 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 59.255

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59.255

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GOBBI NOVAG S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: **NAGLAZYME**

Nombre Genérico (IFA/s): **GALSULFASA**

Concentración: 1 mg/ml

Forma farmacéutica: concentrado para solución para perfusión

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/	Contenido	Unidad de medida
-------------------	-----------	------------------

Nombre común		
GALSULFASA	5	MG
Excipiente	Contenido	Unidad de medida
Cloruro sódico	13.6	mg
Fosfato sódico monobásico monohidrato	34.5	mg
Fosfato sódico dibásico heptahidrato	31.6	mg
Polisorbato 80	100	mg
Agua para inyectables	CSP 5	ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biotecnológico

Envase Primario: Vial de vidrio tipo 1 con un tapón de goma de clorobutilo siliconado y precinto de aluminio con tapa de polipropileno flip-off.

Presentaciones: Envase conteniendo 1 y 6 viales

Período de vida útil: 36 (TREINTA Y SEIS) meses

Forma de conservación: conservar en su envase original 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).

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.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: intravenosa

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s: 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) Es fundamental tratar a niños menores de 5 años afectados de una forma grave de la enfermedad, a pesar de que no se incluyera a pacientes menores de 5 años en el ensayo pivotal de fase 3. Están disponibles datos limitados de pacientes menores de 1 año.

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC. 46 Galli Drive. Novato. California, Estados Unidos de América. Elaboración del ingrediente activo farmacéutico.

JUBILANT HOLLISTERSTIER LLC 3525 NORTH REGAL STREET-SPOKANE-Washington, Estados Unidos.

VETTER PHARMA FERTIGUNG GMBH & CO KG. Eisenbahnstrasse 2-4- Langenargen- Baden Wurtemberg –Alemania. Elaboración del producto terminado.

BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED- Kieran Scully. Shanbally. County Cork-Ringaskiddy. Irlanda. Elaboración del producto terminado, acondicionamiento secundario.

ANDERSONBREKON (UK) LIMITED-Units2-7. Wye Valley Bussiness Park, Brecon Road- Hay-on Wye- Hereford-Reino Unido. Elaboración del producto terminado: acondicionamiento secundario.

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

GOBBI NOVAG S.A. - Fabián Onsari 486/498- Wilde- Provincia de Buenos Aires- Argentina Control de Calidad local, liberación y almacenamiento de producto terminado en Argentina.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha impresa.

Expediente N° 1-47-1110-1321-17-7.-