

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NAGLAZYME SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN 5 mg/5 mL
(GALSULFASA)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
 AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
 SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
 OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

07 ENE 2014

N° Ref.: RF429079/13
 N° Registro: B-2367/14
 Firma Profesional: 

1.- DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO:

NAGLAZYME SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN 5mg/5mL

2.- COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de solución contiene 1mg de Galsulfasa

Cada frasco ampolla (vial) de 5 ml contiene 5mg de Galsulfasa

Galsulfasa es una (N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa recombinante humano (rhASB) y es producida tecnología ADN recombinante usando cultivo celular de células ováricas de Hamster Chino (CHO)

Excipientes (cloruro de sodio, fosfato de sodio mono hidrato monobásico,

Fosfato de sodio heptahidrato di básico, polisorbato 80, agua para

inyectable) c. s. .p 5.0 mL.

3.- FORMA FARMACEUTICA

NAGLAZYME está destinada para una infusión intravenosa y se presenta como una solución estéril no pirógena, incolora a amarillo pálido, clara a levemente opalescente.

4.- DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

NAGLAZYME es un ~~glicosaminoglicano liposomal hidrolítico~~ (GAG) enzima específica está indicado en el tratamiento a largo plazo de sustitución enzimática en pacientes con diagnostico confirmado de Mucopolisacaridosis VI (MPS VI, deficiencia de N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa, Síndrome de Maroteaux -Lamy).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
 AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.2- Posología y forma de administración

4.2.1- Dosis recomendada:

La dosis recomendada de NAGLAZYME es 1mg/kg de peso corporal administrada una vez a la semana por infusión intravenosa por un periodo de no menos de 4 horas.

Un pre-tratamiento con antihistamínicos con o sin antipiréticos es recomendado 30 a 60 minutos antes del comienzo de la infusión **para minimizar las reacciones asociadas a la perfusión.** (Ver Advertencias y Precauciones)

El volumen total de la infusión debe ser administrado por un periodo de tiempo de no menos de 4 horas. NAGLAZYME debe ser diluido con solución inyectable de cloruro de sodio 0.9%, USP, usando técnicas asépticas a un volumen final de 250ml administrado por infusión intravenosa controlada utilizando una bomba de infusión. La velocidad de infusión inicial debe ser de 6ml por hora por la primera hora. Si la infusión es bien tolerada, la velocidad de infusión puede ser aumentada a 80ml por hora por las restantes 3 horas. Se puede extender el tiempo de infusión hasta 20 horas si se producen reacciones a la infusión. No usar el frasco ampolla o vial más de una vez.

Administre la dilución de NAGLAZYME con un set de infusión equipado con un filtro de 0.2µm. No hay información sobre la compatibilidad de NAGLAZYME diluido con contenedores de vidrio.

Para pacientes de 20kg y bajo o aquellos que son susceptibles a la sobrecarga de volumen de líquido, los médicos pueden considerar diluir NAGLAZYME en un volumen de 100ml. (Ver Advertencias y precauciones y Reacciones adversas). La velocidad de la infusión (ml por hr) debe reducirse de modo que la duración de la infusión se mantiene en no menos de 4 horas.

4.2.2 Instrucciones para uso.

Preparar y usar NAGLAZYME de acuerdo a los siguientes pasos. Usar técnicas asépticas.

- A Determinar el número de viales a ser usados de acuerdo al peso del paciente y la dosis recomendada de 1mg por kg.

$$\text{Peso del paciente (kg)} \times 1\text{ml/kg de NAGLAZYME} = \text{Número total de ml de NAGLAZYME}$$

$$\text{Número total de ml de NAGLAZYME} \div 5\text{ml por vial} = \text{Número total de viales}$$

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Redondear para arriba el número de viales. Retirar el número requerido de viales del refrigerador y dejar que alcancen la temperatura ambiente. No dejar que los viales permanezcan a temperatura ambiente por más de 24 horas antes de la dilución. No calentar o en microonda los viales.

- B Antes de retirar la solución de NAGLAZYME del vial, inspeccione visualmente cada vial por material particulado y decoloración. La solución de NAGLAZYME debe ser clara a levemente opalescente y incolora a amarillo pálido. No usar si la solución está descolorida o si hay material particulado en la solución
- C De una bolsa de infusión de 250ml de Cloruro de sodio al 0.9%, USP, retirar y desechar un volumen igual al volumen de solución de NAGLAZYME a ser agregada. Si se utiliza una bolsa de infusión de 100ml, este paso no es necesario.
- D Lentamente extraer el volumen calculado de NAGLAZYME de un número apropiado de viales con cautela para evitar excesiva agitación, No usar una aguja con filtro, pues de esta manera puede causar agitación. La agitación puede desnaturalizar el NAGLAZYME, haciéndolo biológicamente inactivo.
- E Lentamente agregue la solución de NAGLAZYME a la solución inyectable de Cloruro de sodio 0.9%, USP, con cautela para evitar la agitación de las soluciones. No usar una aguja con filtro.
- F Suavemente rotar la bolsa de infusión para asegurar la distribución apropiada de NAGLAZYME. No agitar la solución.
- G Administrar la solución de NAGLAZYME diluida a los pacientes utilizando un set de infusión equipado con un filtro de 0.2µm.

NAGLAZYME no contiene preservativos, por lo tanto después de la dilución con solución salina, la bolsa de infusión debe ser usada inmediatamente. Si el uso inmediato no es posible, consulte la sección 7 (DATOS FARMACEUTICOS- Precauciones especiales de almacenamiento) para las condiciones de almacenamiento de la solución diluida. Cualquier producto no utilizado o material residual debe ser descartado y eliminado de acuerdo a los requerimientos locales.

NAGLAZYME no debe ser infundido con otros productos en la bolsa de infusión. La compatibilidad de NAGLAZYME en solución con otros productos no ha sido evaluada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.2.3 –Poblaciones especiales

Uso geriátrico.

Estudios clínicos de NAGLAZIME no incluyen pacientes ~~mayores de más viejo que~~ 29 años. La seguridad y eficacia de NAGLAZYME en pacientes mayores a 65 años no ha sido establecida y ninguna pauta posológica alternativa puede ser recomendada en estos pacientes. No se sabe si los pacientes mayores responden diferentemente de los pacientes menores.

Insuficiencia renal y hepática

La seguridad y eficacia de NAGLAZYME en pacientes con insuficiencia renal o hepática no ha sido evaluada y ninguna pauta posológica alternativa puede ser recomendada en estos pacientes.

Uso pediátrico.

No hay evidencia para consideraciones especiales cuando NAGLAZYME es administrado a la población pediátrica.

Estudios clínicos con NAGLAZIME fueron realizados en 56 pacientes edad de 5 a 29 años, con la mayoría de estos pacientes en el grupo de edad pediátrica. Además en un estudio abierto fue conducido con 4 bebés (3 meses a 12.7 meses) tratados con 1mg/kg (n=2) o 2mg/kg (n=2) de NAGLAZYME. Los resultados de seguridad en bebés fueron consistente con los resultados observados en pacientes entre 5 y 29 años.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a algunos de los excipientes.

4.4. Advertencia y Precauciones

4.4.1 Reacciones anafilácticas y antialérgicas

Reacciones anafilácticas y alérgicas severas han sido observadas en pacientes durante y hasta 24 horas después de la infusión de NAGLAZYME. Algunas de las reacciones eran potencialmente mortales y incluyen anafilaxia, shock, dificultad respiratoria, disnea, bronco-espasmo, edema laríngeo y hipotensión. Si ocurre una anafilaxia u otra reacción alérgica severa, NAGLAZYME debe ser inmediatamente discontinuado, y ser

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

iniciado un tratamiento médico apropiado. En pacientes que han experimentado anafilaxia u otra reacción alérgica severa durante la infusión con NAGLAZYME, se debe tener precaución en la re-exposición; personal entrenado apropiadamente y equipo de reanimación de emergencia (incluyendo epinefrina) debe estar disponible durante la infusión.

4.4.2 Reacciones Inmuno-mediada

Reacciones inmunes complejas mediadas tipo III incluyendo glomérulo-nefritis membranosa han sido observadas con NAGLAZYME, como con otras terapias de reemplazo enzimático. Si las reacciones inmuno-mediada ocurren, la discontinuación de la administración de NAGLAZYME debe ser considerada, y iniciar un apropiado tratamiento médico. Los riesgos y beneficios de una re-administración de NAGLAZYME después de una reacción inmuno-mediada debe ser considerada. Algunos pacientes han sido puestos a prueba nuevamente con éxito y han continuado recibiendo NAGLAZYME bajo supervisión clínica estrecha.

4.4.3 Riesgo de insuficiencia cardio-respiratoria aguda

Se debe tener precaución cuando se administra NAGLAZYME a pacientes susceptibles a sobrecarga de fluidos; tales como en pacientes con peso 20kg o menos, pacientes con enfermedad respiratoria aguda subyacente, o pacientes con compromiso cardíaco y/o función respiratoria, porque la insuficiencia cardíaca congestiva puede resultar. Atención médica y medidas de seguimiento deben ser de fácil acceso durante la infusión de NAGLAZYME, y algunos pacientes pueden requerir tiempos de observación prolongada que debe ser basada en las necesidades individuales del paciente.

4.4.4 Graves complicaciones respiratorias asociadas con la administración

La apnea del sueño es común en pacientes con MPS VI y el pre-tratamiento antihistamínico puede aumentar el riesgo de episodios apneicos. La evaluación de la permeabilidad de la vía aérea debe ser considerada antes de la iniciación de tratamiento. Pacientes que utilizan oxígeno suplementario o presión positiva continua en vía aérea durante el sueño deben tener estos tratamientos fácilmente disponibles durante la infusión en el evento de una reacción a la infusión, o somnolencia extrema/sueño inducido por uso de antihistamínico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Considerar el retraso de la infusión de NAGLAZYME en pacientes con una enfermedad aguda febril o enfermedad respiratoria debido de la posibilidad de compromiso respiratorio agudo durante la infusión de NAGLAZYME

4.4.5 Reacciones a la infusión

Debido al potencial de reacciones a la infusión, los pacientes deben recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos antes de la infusión. A pesar de pre-tratamiento de rutina con antihistamínicos, las reacciones de infusión algunas severas ocurren en 33 de 59 (56%) pacientes tratados con NAGLAZYME. Las reacciones adversas graves durante la infusión incluye edema laríngeo, apnea, pirexia, urticaria, dificultad respiratoria, angio-edema, y reacciones anafilactoide. Reacciones adversas severas incluyen urticaria, dolor de pecho, rash, disnea, apnea, edema laríngeo y conjuntivitis.

Los síntomas más comunes de la reacción al fármaco en la infusión fueron pirexia, escalofríos/rigidez, rash, urticaria, disnea, náusea, vómitos, pruritos, eritema, dolor abdominal, hipertensión, y dolor de cabeza. Dificultad respiratoria, dolor de pecho, hipotensión, angio-edema, conjuntivitis, temblor, y tos fueron reportados. Las reacciones a la infusión empezaron tan pronto como la Semana 1 y como más tarde en la Semana 146 del tratamiento de NAGLAZYME. Veintitrés de 33 pacientes (70%) experimentaron reacciones a la infusión recurrentes durante múltiples infusiones aunque no siempre en semanas consecutivas.

Gran variedad de síntomas típicamente disminuidos con la desaceleración o interrupción de la infusión y administración adicional de antihistamínicos, antipiréticos y ocasionalmente corticoides. La mayoría de los pacientes fueron capaces de completar sus infusiones. Perfusiones posteriores fueron gestionadas con antihistamínico preventivo adicional, y en el evento de una más severa reacción, tratamiento con corticoides en forma preventiva.

Si ocurre una reacción severa a la infusión inmediatamente discontinuar la infusión de NAGLAZYME e iniciar un apropiado tratamiento. Los riesgos y beneficios de la administración de NAGLAZYME después de una reacción severa debe ser considerado.

No se identificaron factores que predisponen a los pacientes a reacciones a la infusión. No hay asociación entre severidad de la reacción a la infusión y el título de anticuerpos anti-galsulfase.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.4.6 Compresión de médula espinal o cervical

La compresión de la medula espinal o cervical (SCC) con resultado de mielopatía es conocida y con serias complicaciones en MPS VI. SCC es esperado que ocurra en la historia natural de la enfermedad, incluyendo en pacientes con NAGLAZYME. Se han recibido notificaciones post comercialización de pacientes tratados con NAGLAZYME que experimentaron la aparición o empeoramiento de SCC requiriendo descompresión quirúrgica. Los pacientes con MPS VI deben ser monitoreados por signos o síntomas de compresión de medula espinal o cervical (incluyendo dolor de espalda, parálisis de las extremidades inferiores al nivel de la compresión, incontinencia fecal y urinaria) dando la atención clínica adecuada.

4.5.- REACCIONES ADVERSAS

4.5.1 Experiencia en ensayos clínicos

Porque los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la tasa de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar la tasa observada en la práctica clínica.

NAGLAZYME fue estudiado en un estudio randomizado, doble ciego, con placebo controlado en la cual 19 pacientes recibieron infusiones semanalmente de 1mg/1ml de NAGLAZYME y 20 pacientes recibieron placebo, de los 39 pacientes, el 66% fueron mujeres y 62% fueron pacientes blancos, no hispanicos que tenían entre 5 y 29 años de edad. Los pacientes tratados con NAGLAZYME fueron aproximadamente 3 años mayor que los pacientes con placebo (edad promedio 13.7 años versus 10.7 años, respectivamente)

Reacciones adversas graves experimentadas en este ensayo incluye: apnea, fiebre, y dificultad respiratoria. Reacciones adversas severas incluyen dolor al pecho, disnea, edema laríngeo y conjuntivitis. Las reacciones adversas más comunes que requieren intervención fueron las reacciones a la infusión

Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas que ocurren en un ensayo placebo controlado en al menos 2 pacientes más que el grupo tratado con NAGLAZYME que el grupo tratado con placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Termino referido a MedDRA	NAGLAZYME (n=19)	Placebo (n=20)
	N° Pacientes (%)	N° Pacientes (%)
Todos	19 (100)	20 (100)
Dolor abdominal	9 (47)	7 (35)
Dolor de oído	8 (42)	4 (20)
Artralgia	8 (42)	5 (25)
Dolor	6 (32)	1 (5)
Conjuntivitis	4 (21)	0
Disnea	4 (21)	2 (10)
Rash	4 (21)	2 (10)
Escalofríos	4 (21)	0
Dolor al pecho	3 (16)	1 (5)
Faringitis	2 (11)	0
Arreflexia	2 (11)	0
Opacidad corneal	2 (11)	0
Gastroenteritis	2 (11)	0
Hipertensión	2 (11)	0
Malestar	2 (11)	0
Congestión nasal	2 (11)	0
Hernia umbilical	2 (11)	0
Discapacidad auditiva	2 (11)	0
Uno de los 29 pacientes en el grupo placebo se retiró después de la Semana 4 de infusión		

Las definiciones siguientes de frecuencia pueden ser aplicadas a:

Muy común	$\geq 1/10$	$> 10\%$
Común	$\geq 1/100$ a $< 1/10$	$\geq 1\%$ a $< 10\%$
No común	$\geq 1/1000$ a $< 1/1000$	$\geq 0.1\%$ a $< 1\%$
Raro	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$	$\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$
Muy rara	$< 1/10.000$	$< 0.01\%$
Frecuentemente no conocidas	No estimable	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Cuatro de los ensayos clínicos abiertos (ASB-00-01, ASB-01-04, ASB-03-06 y ASB-008) se llevaron a cabo en pacientes con MPS VI de edad entre 3 meses y 29 años con NAGLAZYME administrada en dosis de 0,2mg/kg (n=2), 1mg/kg (n=55) y 2mg/kg (n=2). La exposición media de la dosis recomendada de NAGLAZYME (1mg/kg) fue de 138 semanas (alcance = 54 a 261 semanas). Dos bebés (12.1 meses y 12.7 meses) se expusieron a 2mg/kg de NAGLAZYME por 105 y 81 semanas respectivamente

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos abiertos incluyen pruritus, urticaria, fiebre, dolor de cabeza, náusea y vómitos. Las reacciones adversas más comunes que requieren intervención fueron las reacciones a la infusión. Reacciones adversas serias incluyen edema laríngeo, urticaria, angio-edema y otras reacciones alérgicas. Reacciones adversas severas incluyen urticaria, rash y dolor abdominal.

Los eventos observados en cuatro estudios abiertos (hasta 261 semanas de tratamiento) no fueron diferentes en naturaleza o severidad a aquellos observados en el estudio placebo-controlado. Ningún paciente discontinuó el tratamiento en el estudio abierto con NAGLAZYME debido a los eventos adversos.

4.5.2 Inmunogenicidad

Noventa y ocho por ciento de pacientes (53/54) tratados con NAGLAZYME y evaluados por la presencia de anticuerpos a Galsulfase, desarrollaron anticuerpos anti IgG anti-galsulfase dentro de 4 a 8 semanas de tratamiento (en cuatro estudios clínicos). En 19 pacientes tratados con NAGLAZYME del estudio placebo-controlado, las muestras de suero fueron evaluadas por una relación potencial de desarrollo de anticuerpos anti-galsulfase a la medida de resultados clínicos. Todos los 19 pacientes tratados con NAGLAZYME desarrollaron anticuerpos específicos a galsulfase; sin embargo los análisis no reveló ninguna relación consistente predictiva entre el título total de anticuerpos, neutralizando o anticuerpo IgE, y reacciones de infusión asociados, niveles de glucosamino-glicanos urinarios (GAG), o medidas de resistencia. Los anticuerpos fueron evaluados por la habilidad de la actividad enzimática pero no de la captación celular.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos test fueron considerados positivos para anticuerpos a Galsulfase utilizando ensayos específicos y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores incluyendo la toma de muestra, el momento de la toma de la muestra, medicación concomitante, y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a Galsulfase con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede ser engañoso.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.5.3 Experiencia post-comercialización.

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de NAGLAZYME. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible una estimación confiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Además las reacciones a la infusión reportadas en los ensayos clínicos, reacciones graves que ocurren durante la infusión de NAGLAZYME en la experiencia de comercialización mundial incluyen anafilaxia, shock, hipotensión, broncoespasmo, y insuficiencia respiratoria

Las reacciones de infusión adicionales incluyen pirexia, eritema, palidez, bradicardia, taquicardia, hipoxia, cianosis, taquiapnea, y parestesia.

Durante la vigilancia post-marketing, ha habido un solo reporte de nefropatía membranosa y un pequeño número de reportes de trombocitopenia. En el caso de la nefropatía membranosa, la biopsia renal reveló complejos de Galsulfase-inmunoglobulina en el glomérulo. Con ambas, nefropatía membranosa y trombocitopenia, los pacientes han sido puestos a prueba nuevamente con éxito y han continuado recibiendo NAGLAZYME.

4.6.- SOBREDOSIS

Varios pacientes han recibido la dosis total de NAGLAZYME en aproximadamente 2 veces la velocidad de infusión recomendada sin eventos adversos aparentes

4.7. FERTILIDAD, EMBARAZO, LACTANCIA

4.7.1 FERTILIDAD

Estudios de reproducción han sido realizados en ratas y conejos a dosis hasta 3mg/kg/día y no han revelado evidencia de alteraciones en la fertilidad o daño al embrión o feto debido al NAGLAZYME.

4.7.2 EMBARAZO

Estudios adecuados y bien controlados no han sido conducidos con NAGLAZYME en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción han sido realizados en ratas en dosis intravenosa hasta 3mg/kg/día (alrededor 0.5 veces la dosis recomendada en humanos de 1mg/kg basado en el área de superficie corporal) y en conejos en dosis intravenosa hasta 3mg/kg/día (alrededor de 0.97 veces la dosis recomendada en humanos de 1mg/kg basado en el área de superficie corporal) y no han revelado evidencia de alteraciones de fertilidad o daño al embrión o feto debido al NAGLAZYME.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NAGLAZYME deber usado durante un embarazo solo si es claramente necesario

4.7.3 LACTANCIA

No se sabe si NAGLAZYME se excreta en la leche materna, por lo tanto la lactancia debe ser detenida durante NAGLAZYME

4.8 INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Ningún estudio de interacción ha sido realizado

4.9 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinarias

5.-PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Mecanismo de acción

Los trastornos de almacenamiento de Mucopolisaridos son causados por la deficiencia de la enzima lisosomal específica requerida para el catabolismo del GAG. La MPS VI es caracterizada por la ausencia o marcada reducción de N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa. La deficiente actividad de la sulfatasa resulta en la acumulación del sustrato GAG, dermatan sulfato, en todo el cuerpo. Esta acumulación es generalizada en el tejido celular y en disfunción de órganos. El NAGLAZYME está destinado a proporcionar una enzima exógena que será llevada al lisosoma y aumenta el catabolismo del GAG. El Galsulfase es absorbido por las células a los lisosomas y es probablemente mediadas por la unión a manosa-6-fosfato terminal de la cadena oligosacarido del Galsulfase a un receptor específico manosa-6-fosfato.

5.2 PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

La capacidad de respuesta del GAG urinario a alteraciones de dosificación de NAGLAZYME, es desconocido, y la relación del Gag urinario a otras medidas de la respuesta clínica no ha sido establecido. No se ha observado asociación entre desarrollo de anticuerpos y niveles de GAG urinario.

5.3 PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

Los parámetros farmacocinéticas de NAGLAZYME fueron evaluados en 13 pacientes con MPS VI que recibieron 1mg/kg de NAGLAZYME como una infusión semanal de 4 horas por 24 Semanas. Los parámetros farmacocinéticas de la Semana 1 y la Semana 24 se muestran en la tabla 2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 2. Parámetros Farmacocinéticos (Mediana, Rango)

Parámetros Farmacocinéticos	Semana 1	Semana 24
$C_{m\acute{a}x}$ (mcg/mL)	0.8 (0.4 a 1.3)	1.5 (0.2 a 5.5)
AUC_{0-t} (hr*mcg/mL)	2.3 (1.0 a 3.5)	4.3 (0.3 a 14.2)
V_z (ml/kg)	103 (56 a 323)	69 (59 a 2,799)
CL (mL/kg/min)	7.2 (4.7 a 10.5)	3.7 (1.1 a 55.9)
Vida media (min)	9 (6 a 21)	26 (8 a 40)
El área bajo curva de la concentración de plasma del Galsulfase desde el inicio hasta 60 minutos después de la infusión		

Los parámetros farmacocinéticos del Galsulfase listado en la tabla 2 requieren precaución en la interpretación debido a la gran variabilidad. El desarrollo de anticuerpos anti-Galsulfase parecen afectar la farmacocinética del Galsulfase, sin embargo los datos son limitados.

5.4 ESTUDIOS PRECLINICOS

No se muestran riesgos especiales para los seres humanos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis única, toxicidad a dosis repetida, medicina productiva general, desarrollo embrionario y fetal en ratas o conejos. LA toxicidad peri y post-natal no ha sido investigado. Ningún potencial de genotoxicidad y carcinogénesis se puede esperar.

La causa clínica relevante de la toxicidad hepática a dosis clínicamente relevantes en el estudio de toxicidad a dosis repetidas en monos no es conocida.

6. INCOMPATIBILIDADES

Esta medicina no debe ser mezclada con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección 4.2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

7.- DATOS FARMACEUTICOS

Precauciones especial de almacenamiento

- Guardar en refrigerador (2°- 8°C)
- No congelar
- Soluciones diluidas: NAGLAZYME debe ser usado inmediatamente después de su disolución. Si no es usado inmediatamente, los tiempos de conservación y las condiciones son de responsabilidad del usuario y no deben ser mayores a 24 horas a 2°C - 8°C seguido de 24 horas a temperatura ambiente (23°C -27°C) durante la administración.

Instrucciones de uso y manipulación

Ver en 4.2.2 Instrucciones para uso

BioMarin Pharmaceutical Inc

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

