sanofi	**INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA/ INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)**

Fabrazyme®
(algalsidasa beta)
Para infusión intravenosa

DESCRIPCIÓN

Fabrazyme® (agalsidasa beta) es una forma recombinante de la enzima humana α-galactosidasa A con la misma secuencia de aminoácidos que la enzima nativa. La agalsidasa beta purificada es una glucoproteína homodimérica con un peso molecular de aproximadamente 100 kD. La proteína madura está compuesta de dos subunidades de 398 aminoácidos (aproximadamente 51 kD), cada una de las cuales contiene tres sitios de N-glucosilación. La α-galactosidasa A cataliza la hidrólisis de la globotriaosilceramida (GL-3) y otros glucoesfingolípidos neutros que terminan en α-galactilo, tales como la galabiosilceramida y las sustancias del grupo sanguíneo B, a ceramida dihexósido y galactosa. La actividad específica de Fabrazyme es de 70 U/mg aproximadamente (se define una unidad como la cantidad de actividad que, en las condiciones del ensayo, da lugar a la hidrólisis de 1 µmol del sustrato sintético p-nitrofenil-α-D-galactopiranósido por minuto).

Fabrazyme se produce por tecnología de ADN recombinante en la que se utiliza un sistema de expresión con células de mamífero, provenientes de ovario de hámster chino. La secuencia de aminoácidos de la forma recombinante, así como también la secuencia de nucleótidos que los codifica, son idénticas a la forma nativa de la α-galactosidasa.

Fabrazyme se debe administrar por infusión intravenosa. Se presenta en forma de pastilla o polvo liofilizado, estéril, apirógeno, blanco a blanquecino, para reconstituirse con agua inyectable estéril, USP.

Cada frasco ampolla de 35 mg contiene 37 mg de agalsidasa beta, 222 mg de manitol, 20,4 mg de fosfato de sodio mono- básico monohidratado y 59,2 mg de fosfato de sodio dibásico heptahidratado. Luego de reconstituir el producto según lo indicado, pueden extraerse 35mg de agalsidasa beta (7 mL) de cada frasco ampolla de 35 mg.

Cada frasco ampolla de 5mg contiene 5,5mg de agalsidasa beta,33,0mg de manitol,3,0mg de fosfato de sodio monobásico monohidratado y 8,8 mg de fosfato de sodio dibásico heptahidratado. Luego de reconstituir el producto según lo indicado, pueden extraerse 5 mg de agalsidasa beta (1 mL) de cada frasco ampolla de 5 mg.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La enfermedad de Fabry es un trastorno genético ligado al cromosoma X que afecta el metabolismo de los glucoesfingolípidos. La actividad reducida o ausente de la α-galactosidasa A resulta en la presencia elevada de concentraciones de GL-3 y su forma soluble asociada lyso-GL3, en el plasma y

en la acumulación de GL-3 en muchos tipos de células, incluyendo células endoteliales y parenquimales.; dicha acumulación comienza en las primeras etapas de la vida y continúa durante décadas. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry comprenden insuficiencia renal, miocardiopatía y accidentes cerebrovasculares. La acumulación de GL-3 en las células endoteliales renales podría desempeñar un papel en la insuficiencia renal.

Fabrazyme está destinado a aportar una fuente exógena de α-galactosidasa A a los pacientes con enfermedad de Fabry. El fundamento de la terapia de reemplazo enzimático es restaurar un nivel de actividad enzimática suficiente para eliminar el sustrato que se acumula en los tejidos. De esta manera se previene, estabiliza o revierte la disminución progresiva de las funciones de los órganos afectados, antes de que el daño sea irreversible.

Los estudios preclínicos y clínicos en los que se evaluó un limitado número de tipos celulares indican que Fabrazyme cataliza la hidrólisis de los glucoesfingolípidos, incluida la GL-3.

Fabrazyme disminuye la acumulación de globotriaosilceramida (GL-3) en el endotelio de los capilares renales y en algunos otros tipos celulares (véase ESTUDIOS CLINICOS)

Farmacocinética

Los perfiles de farmacocinética plasmática de Fabrazyme se caracterizaron a dosis de 0,3, 1,0 y 3,0 mg/kg en pacientes adultos con la enfermedad de Fabry. El área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo extrapolada al infinito (ABC_{∞}) y la eliminación (CL) no aumentaron proporcionalmente al aumento de las dosis, lo que demuestra que la farmacocinética de la enzima se comporta en forma a lineal (Tabla 1). Los perfiles de farmacocinética plasmática de Fabrazyme se caracterizaron asimismo en pacientes adultos con enfermedad de Fabry a los que se administraron 1,0 mg/kg cada 14 días hasta un total de 11 infusiones. En la Tabla 1 que figura a continuación pueden consultarse más detalles.

La farmacocinética de Fabrazyme no presentó dependencia al peso, cuando se administraron dosis de 1,0 mg/kg cada 14 días en 15 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (cuyas edades y pesos oscilaban entre 8 y 16 años y entre 27,1 a 64,9 kg, respectivamente) (Tabla 1). Las concentraciones de Fabrazyme alcanzaron valores 5 veces mayores tras la seroconversión de IgG, sin que se pudiera detectar impacto alguno sobre la eliminación de la GL-3

Tabla 1. Resumen de datos farmacocinéticos de Fabrazyme

Dosis Posología	**Duración media de la infusión (min)**	**Número de infusión (n= pacientes)**	**$ABC_{(0-\infty)}$ g•min/mL**	**$C_{máx}$ g/mL**	**Vida media min**	**CL mL/min/ kg**	**V_{ee}* mL/kg**
Estudio FB9702-01: Estudio de fase 1/2 en pacientes adultos con enfermedad de Fabry							

Dosis Posología	Duración media de la infusión (min)	Número de infusión (n= pacientes)	$ABC_{(0-\infty)}$ g•min/mL	$C_{máx}$ g/mL	Vida media min	CL mL/min/kg	V_{ee}* mL/kg
0,3 mg/kg cada 14 días × 5	132	1 (n=3)	79 ± 24	0,6 ± 0,2	92 ± 27	4,1 ± 1,2	225 ± 62
	128	5 (n=3)	74 ± 30	0,6 ± 0,2	78 ± 67	4,6 ± 2,2	330 ± 231
1,0 mg/kg cada 14 días × 5	115	1 (n=3)	496 ± 137	5,0 ± 1,1	67 ± 12	2,1 ± 0,7	112 ± 13
	120	5 (n=2)	466 ± 382	4,74 ± 4,3	45 ± 3	3,2 ± 2,6	243 ± 236
3,0 mg/kg cada 14 días × 5	129	1 (n=2)	4168 ± 1401	29,7 ± 14,6	102 ± 4	0,8 ± 0,3	81 ± 45
	300	5 (n=2)	4327 ± 2074	19,8 ± 5,8	87 ± 21	0,8 ± 0,4	165 ± 80
Estudio AGAL-1-002-98: Estudio de fase 3 en pacientes adultos con enfermedad de Fabry							
1,0 mg/kg cada14días×11	280	1-3 (n=11)	649 ± 226	3,5 ± 1,6	89 ± 20	1,8 ± 0,8	120 ± 80
	280	7 (n=11)	372 ± 223	2,1 ± 1,14	82 ± 25	4,9 ± 5,6	570 ± 710
	300	11 (n=11)	784 ± 521	3,5 ± 2,2	119 ± 49	2,3 ± 2,2	280 ± 230
Estudio AGAL-016-01: Estudio de fase 2 en pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry							
1,0 mg/kg cada 14 días×24	208	1 (n=8-9)	344 ± 307	2,2 ± 1,9	86 ± 27	5,8 ± 4,6	1097 ± 912
	111	12 (n=15)	1007 ± 688	4,9 ± 2,4	130 ± 41	1,6 ± 1,2	292 ± 185
	108	24 (n=9-10)	1238 ± 547	7,1 ± 4,4	151 ± 59	1,1 ± 0,8	247 ± 146
Se indican todos los datos en forma de media ± desviación estándar. *V_{ee} = Volumen de distribución en el estado estable							

ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y la eficacia de Fabrazyme se evaluaron en un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, en doble ciego, controlado con placebo, con 58 pacientes con enfermedad de Fabry con fenotipo clásico (56 varones y 2 mujeres) de 16 a 61 años, todos ellos sin terapia de reemplazo

enzimático previa. Los pacientes recibieron 1,0 mg/kg de Fabrazyme o placebo cada dos semanas durante cinco meses (20 semanas) para un total de 11 infusiones. Se pretrató a todos los pacientes con paracetamol y un antihistamínico a fin de disminuir o prevenir reacciones asociadas con la infusión. En los pacientes que presentaran reacciones severas o recurrentes a la infusión podían usarse también corticosteroides orales. La variable primaria de eficacia (inclusiones de GL-3 en las células endoteliales de los capilares intersticiales renales) se evaluó mediante microscopía óptica y se calificó según una puntuación de severidad de 0 (normal o próxima a la normalidad) a 3 (inclusiones severas).

En 20 de 29 (69%) pacientes tratados con Fabrazyme se logró una puntuación de inclusiones de GL-3 de 0, comparado con 0 de 29 pacientes tratados con placebo ($p<0,001$). En el endotelio de los capilares cardíacos y cutáneos se observaron reducciones semejantes de inclusiones de GL-3 (Tabla 2). Durante este estudio de cinco meses no se observaron diferencias entre los grupos en los síntomas o la función renal.

Tabla 2

Reducción de las inclusiones de GL-3 a niveles normales o próximos a la normalidad (puntuación de 0) en el endotelio de los capilares renales, cardíacos y cutáneos

	5 meses del estudio controlado		**6 meses del estudio de extensión en abierto**		
	Placebo (n=29)	**Fabrazyme** (n=29)	**Placebo/Fabrazyme** (n=29)*	**Fabrazyme/Fabrazyme** (n=29)*	
Riñón	0/29	20/29	24/24	23/25	
Corazón	1/29	21/29	13/18	19/22	
Piel	1/29	29/29	25/26	26/27	
* Se indican los resultados para los casos en que se dispuso de biopsia.					

Todos los pacientes (58) del estudio aleatorizado participaron en un estudio de extensión en el que se administró Fabrazyme en abierto a dosis de 1,0 mg/kg cada dos semanas. En este estudio de extensión abierto se demostró nuevamente que el tratamiento con agalsidasa beta es capaz de provocar la eliminación sostenida de GL-3. Dicha eliminación sostenida se consiguió en 47 de 49 (96%) pacientes, con información disponible en el mes 6, y en 8 de 8 (100%) pacientes con información disponible en el final del estudio (hasta un total de 5 años de tratamiento) (véase Tabla 2). La eliminación de GL-3 también se consiguió en varios otros tipos celulares. Los niveles plasmáticos de GL-3 se normalizaron rápidamente con el tratamiento y continuaron normales durante los 5 años.

En la mayoría de los pacientes la función renal, evaluada como la tasa de filtración glomerular y la creatinina sérica, y la proteinuria permanecieron estables en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, el efecto del tratamiento con Fabrazyme sobre la función renal, fue limitado en algunos pacientes con enfermedad renal avanzada.

Se llevó a cabo otro estudio doble ciego, controlado frente a placebo, en 82 pacientes para determinar si Fabrazyme reduciría el índice de aparición de enfermedad renal, cardiaca o cerebrovascular, o muerte. El índice de efectos clínicos fue sustancialmente más bajo entre los pacientes tratados con Fabrazyme en comparación con los pacientes tratados con placebo (reducción del riesgo = 53% población de intención de tratamiento (p=0,0577); (reducción del riesgo = 61% población por protocolo (p=0,0341)). Este resultado fue consistente en los efectos renales, cardiacos y cerebrovasculares.

Los resultados de estos estudios indican que el tratamiento con Fabrazyme a una dosis de 1 mg/kg cada 2 semanas proporciona beneficios clínicos respecto a las principales consecuencias clínicas en pacientes con enfermedad de Fabry temprana y avanzada. Debido a la progresión lenta de la enfermedad, su detección y tratamiento precoz es vital para conseguir los mejores resultados.

La seguridad y la eficacia de Fabrazyme se evaluaron en un estudio internacional, multicéntrico, sin grupo de control, en abierto, realizado con 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (véase PRECAUCIONES: Uso pediátrico).

Se evaluó la seguridad de Fabrazyme en un estudio abierto de reinstauración del tratamiento en pacientes que habían presentado pruebas cutáneas positivas a Fabrazyme o para quienes se había obtenido un resultado positivo de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme. En este estudio se reinstauró el tratamiento con Fabrazyme (administrado en forma de infusión gradual) a 6 varones adultos que en ensayos clínicos previos con Fabrazyme habían sufrido reacciones múltiples o repetidas a la infusión; la duración máxima del tratamiento fue de 52 semanas (véase PRECAUCIONES: Inmunogenia y reinstauración del tratamiento)

De los 6 pacientes tratados en este estudio, 4 recibieron el medicamento del estudio durante al menos 26 semanas, mientras que dos pacientes se retiraron anticipadamente debido a las recurrentes reacciones asociadas a la infusión (véase PRECAUCIONES: Inmunogenia y reinstauración del tratamiento). Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de Fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico.

Fabry Registry

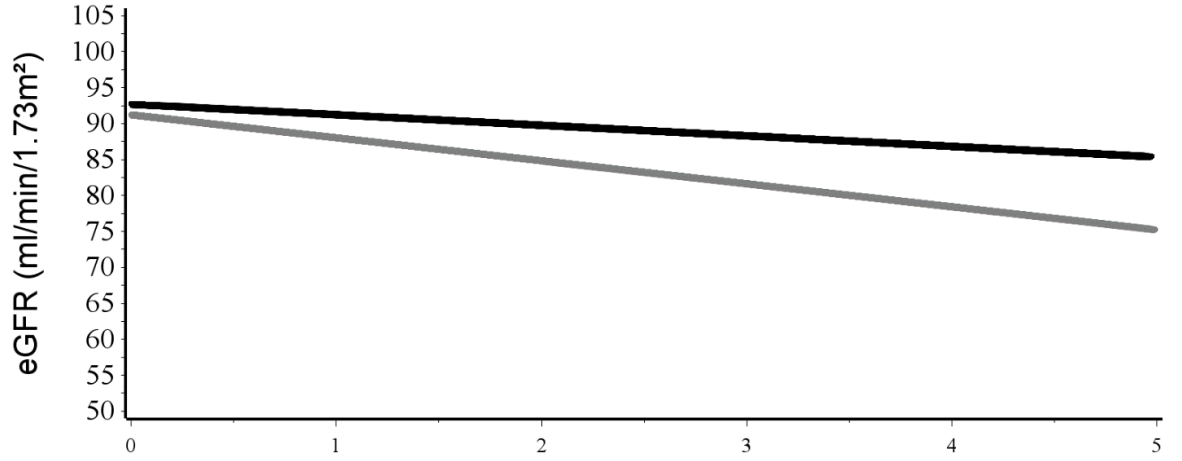
Fabry Registry es un programa global, observacional y voluntario en curso, diseñado para recopilar datos clínicos uniformes relacionados con el inicio, la progresión y el curso del tratamiento de pacientes con enfermedad de Fabry. El Estudio Epidemiológico de la Historia Natural de la Enfermedad de Fabry (estudio de Historia Natural) fue un estudio internacional multicéntrico que creó una cohorte histórica de pacientes con enfermedad de Fabry no tratados.

Los análisis pareados demostraron que el uso de Fabrazyme está asociado con la disminución de la tasa de deterioro de la función renal y una reducción en la tasa de eventos clínicos compuestos en pacientes adultos. El evento clínico compuesto se define como el primer evento reportado en cualquiera de las siguientes categorías que ocurra después de la fecha inicial: 1. diálisis crónica o trasplante renal; 2. insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, taquicardia ventricular o

procedimiento cardíaco significativo; 3. accidente cerebrovascular hemorrágico o isquémico; y 4. muerte por cualquier causa.

El análisis pareado (por edad, género, fenotipo y TFGe basal) demostró que Fabrazyme reduce de manera estadística y clínicamente significativa la tasa de deterioro de la función renal durante un período de 5 años: 53% de reducción en la tasa de disminución de la TFGe en el grupo tratado (p=0,007 comparando las pendientes de TFGe del grupo tratado [n=122] vs no tratado [n=122]) basado en un emparejamiento 1:1 (Figura 1). La pendiente media estimada de TFGe fue de -1,5 mL/min/1,73 m²/año en el grupo tratado con Fabrazyme y de -3,2 mL/min/1,73 m²/año en el grupo no tratado (diferencia en la pendiente de TFGe: 1,7 mL/min/1,73 m²/año; IC 95%: 0,5; 3,0). Esta reducción en la tasa de disminución de la TFGe persistió después de múltiples análisis de sensibilidad para abordar factores de confusión (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], bloqueadores de los receptores de angiotensina [BRA], proteinuria, TFGe basal) y otros sesgos potenciales.

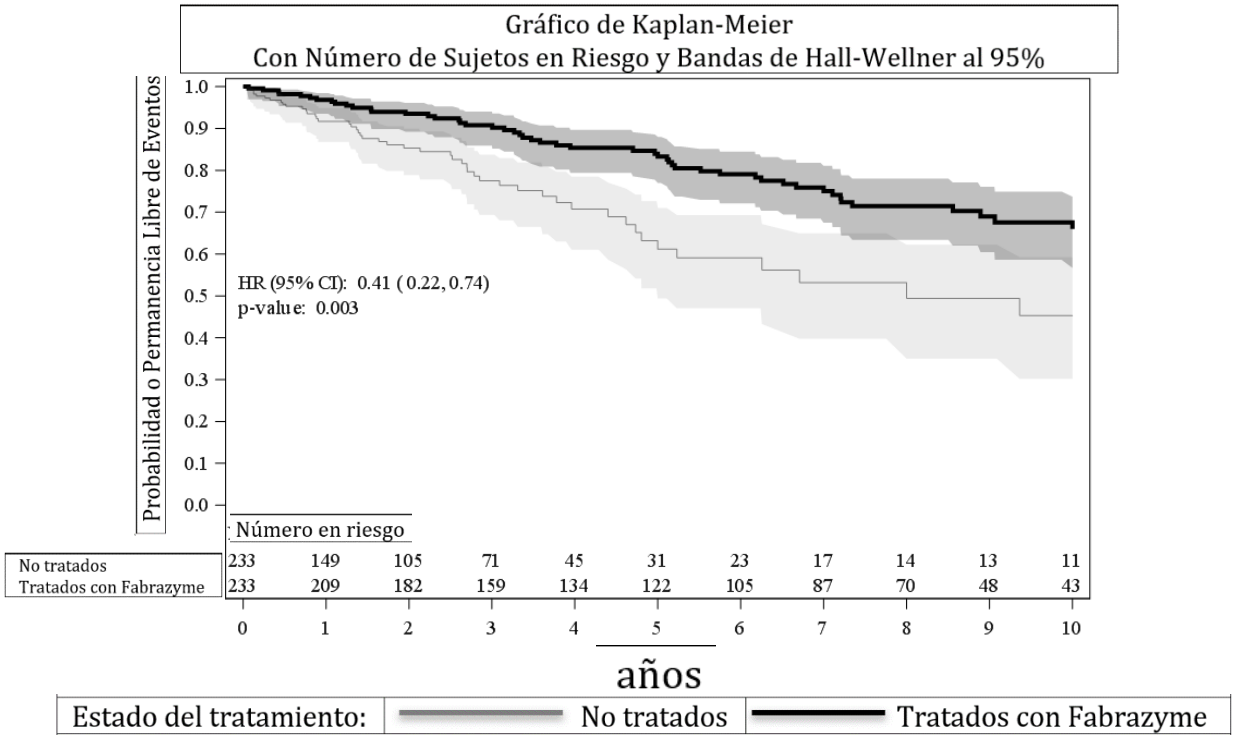
Figura 1: Pendientes de TFGe a Cinco Años de los Análisis Pareados de Pacientes Tratados con Fabrazyme del Fabry Registry y Pacientes No Tratados del Estudio de Historia Natural



No tratados (N=122; Edad media: 34,54; Pendiente TFGe: -3,20) valor p: <0,001
Tratados: (N=122; Edad media: 34,99; Pendiente TFGe: -1,47) valor p: <0,001
Valor p comparando Tratados vs. No tratados en la pendiente TFGe: valor p: 0,007

En los análisis pareados (por edad, género y fenotipo), la tasa de eventos clínicos compuestos fue menor entre los pacientes tratados con Fabrazyme en comparación con los pacientes no tratados durante un período de observación a largo plazo (seguimiento medio de 5,2 y 1,8 años, respectivamente). El tratamiento con Fabrazyme se asoció con una reducción estimada del 59% en la tasa de eventos clínicos compuestos (Razón de Riesgo 0,41; IC 95% 0,22-0,74; p=0,003) basado en un emparejamiento 1:1 de pacientes tratados (n=233) y no tratados (n=233) (Figura 2).

Figura 2: Tiempo hasta el Evento Clínico Compuesto de los Análisis Pareados de Pacientes Tratados con Fabrazyme del Fabry Registry y Pacientes No Tratados del Estudio de Historia Natural



En un análisis de 36 pacientes pediátricos tratados con Fabrazyme, con edades entre 8 y <16 años al inicio del tratamiento con Fabrazyme y con niveles elevados de GL-3 plasmático al inicio del estudio, los niveles plasmáticos de GL-3 cayeron dentro del rango normal en el 94% (29/31), 96% (23/24) y 100% (10/10) de los pacientes a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente.

INDICACIONES Y USO

El uso de Fabrazyme (agalsidasa beta) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS

Reacciones asociadas con la infusión

En muchos pacientes se han observado reacciones a la infusión durante la administración de Fabrazyme (véase REACCIONES ADVERSAS). Algunas de las reacciones fueron severas. Las

reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente durante los estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron: escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia. Otras reacciones a la infusión incluyen: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia. Se pretrató con paracetamol a todos los pacientes. En algunos pacientes se presentaron reacciones a la infusión después de haber recibido pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión disminuyó conforme se siguió usando Fabrazyme, sin embargo, estas reacciones pueden presentarse aun a pesar del tratamiento prolongado con Fabrazyme.

Se les debe administrar antipiréticos a los pacientes antes de la infusión. Si se produce una reacción a la infusión, pueden aliviarse los síntomas reduciendo la velocidad de infusión, interrumpiéndola temporalmente y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides independientemente del pretratamiento que se haya administrado. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones severas a la infusión, cuando se administre Fabrazyme deben tenerse a mano medidas adecuadas de apoyo médico.

PRECAUCIONES

Generales

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada podrían tener afectada la función cardiaca, lo que podría predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones severas por las reacciones a la infusión (véase ADVERTENCIAS: Reacciones asociadas con la infusión). Si se decide administrarles Fabrazyme, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que tengan afectada la función cardiaca.

Inmunogenia y reinstauración del tratamiento

La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra Fabrazyme (véase REACCIONES ADVERSAS: Inmunogenia). Unos pocos pacientes presentaron IgE o reactividad cutánea específica contra Fabrazyme. En pacientes en los que se sospeche que han sufrido reacciones alérgicas, el médico deberá plantearse la posibilidad de hacer pruebas de IgE (véase PRECAUCIONES: Pruebas de laboratorio), y en los pacientes que tengan IgE contra Fabrazyme deberán analizarse los riesgos y beneficios de seguir el tratamiento.

Mediante un protocolo de reinstauración se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme (véase ESTUDIOS CLÍNICOS). De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, dos suspendieron anticipadamente el tratamiento con Fabrazyme debido a reacciones recurrentes a la infusión. Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de Fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico. Durante las infusiones de Fabrazyme se produjeron 4 reacciones serias asociadas a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipotensión y producción de anticuerpos específicos contra

Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que se presentaron en más de 1 paciente durante el estudio incluyeron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito.

La reinstauración del tratamiento a esos pacientes solo debe realizarse bajo la supervisión directa de personal calificado y teniendo a mano medidas de apoyo médico adecuadas.

Información para los pacientes

Deberá informarse a los pacientes que se ha creado un Registro para conocer mejor la variabilidad y la progresión de la enfermedad de Fabry en la población general y en las mujeres (véase PRECAUCIONES: Efectos en las mujeres), así como también, para vigilar y evaluar los efectos del tratamiento crónico con Fabrazyme. El Registro vigilará también el efecto de Fabrazyme sobre las mujeres embarazadas y su descendencia, y determinará si Fabrazyme se excreta en la leche materna. Se deberá instar a los pacientes a participar y se les deberá recordar que su participación es voluntaria y podría implicar un seguimiento a largo plazo. Si desea más información, visite la página www.fabryregistry.com o contáctese a través de email a help@fabryregistry.com.

Pruebas de laboratorio

No existen pruebas comerciales para detectar anticuerpos contra Fabrazyme. Si se justifica realizarla prueba, comuníquese con el representante local de Sanofi Aventis.

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios de interacciones ni de metabolismo *in vitro*. Dado su metabolismo, es improbable que con la agalsidasa beta se den interacciones medicamentosas mediadas por el citocromo P450.

Fabrazyme no debe administrarse junto con cloroquina, amiodarona, benoquina ni gentamicina debido al riesgo teórico de inhibición de la actividad intracelular αde -galactosidasa A.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han hecho estudios en animales ni en humanos para evaluar el potencial carcinógeno o mutágeno de Fabrazyme. No se han hecho estudios que evalúen los posibles efectos de Fabrazyme sobre la fertilidad humana.

Embarazo: Categoría B

Se han realizado estudios sobre reproducción en ratas a dosis de hasta 30 veces la dosis que se usa en el hombre, sin que se observara indicio alguno de deterioro de la fertilidad o efectos negativos sobre el desarrollo embriofetal debido a Fabrazyme. No se han realizado estudios de toxicidad perinatal.

No existen estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. Sin embargo, los datos disponibles de estudios poscomercialización con el uso de agalsidasa beta en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo asociado al medicamento de malformaciones congénitas importantes,

aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Fabrazyme debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Deberá instarse a las mujeres fértiles a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry (véase PRECAUCIONES: Información para los pacientes).

Madres lactantes

Existen datos limitados en humanos que sugieren que Fabrazyme está presente en la leche materna. Los datos disponibles de un estudio clínico, base de datos global de farmacovigilancia y literatura científica publicada son insuficientes para determinar los efectos del medicamento en el lactante o en la producción de leche. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución al administrar Fabrazyme a una mujer lactante.

Deberá instarse a las mujeres lactantes a que se inscriban en el Registro de pacientes con enfermedad de Fabry (véase PRECAUCIONES: Información para los pacientes).

Efectos en las mujeres

Aunque la enfermedad deFabry es un trastorno genético ligado al cromosoma X, algunas mujeres heterocigóticas pueden presentar signos y síntomas de dicha enfermedad debido a la variabilidad de la desactivación intracelular del cromosoma X.

En dos estudios clínicos diferentes de Fabrazyme con diseño aleatorizado, en doble ciego, controlado con placebo, se evaluó a un total de 12 pacientes femeninos adultos con enfermedad de Fabry, y en un estudio pediátrico con diseño abierto y sin grupo de control se evaluó a dos niñas de 11 años con enfermedad de Fabry (véase PRECAUCIONES: Uso pediátrico).Aunque los datos de seguridad y eficacia que se obtuvieron para los pacientes femeninos en esos estudios clínicos son escasos, no hay indicio alguno de que los efectos de Fabrazyme difieran de los observados en los pacientes masculinos.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Fabrazyme se evaluaron en un estudio internacional, multicéntrico, sin grupo de control, en abierto, para evaluar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia, realizado con 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (14 de sexo masculino, 2 de sexo femenino) que tenían entre 8 y 16 años en el momento del inicio del tratamiento. Todos los pacientes recibieron dosis de 1 mg/kg de Fabrazyme cada 2 semanas durante un máximo de 48 semanas. En la visita basal, los 14 pacientes masculinos presentaban niveles elevados de GL-3 plasmática (es decir > 7,03 µg/mL), mientras que dichos niveles eran normales en las 2 pacientes de sexo femenino. En el momento de la visita basal, en 12 de los 14 pacientes masculinos y en ninguna de las pacientes de sexo femenino se observaron inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares de las biopsias cutáneas. En las semanas 24 y48 de tratamiento, los 14 pacientes masculinos tenían valores plasmáticos de GL-3 dentro del intervalo normal. Los 12 pacientes masculinos que en la visita basal tenían inclusiones de GL-3 en el endotelio de los capilares lograron puntuaciones de 0 para las

inclusiones de GL-3 en las visitas 24 y 48 de tratamiento. Los niveles de GL-3 de las dos pacientes de sexo femenino se mantuvieron normales hasta la semana 48 del estudio. En este estudio no se detectó ningún problema nuevo de seguridad en pacientes pediátricos, y se encontró que el perfil general de seguridad y eficacia del tratamiento con Fabrazyme en dichos pacientes estaba en consonancia con el observado en los adultos.

No se incluyeron pacientes menores de 8 años en los estudios clínicos. No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes menores de 8 años.

Uso Geriátrico

En los estudios clínicos de Fabrazyme no se incluyó una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si los mismos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El día de la administración, Fabrazyme puede tener una leve influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que se pueden producir mareos, somnolencia, vértigo y síncope.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes y más graves que se informaron con Fabrazyme son las reacciones asociadas con la infusión (véase ADVERTENCIAS: Reacciones asociadas con la infusión). Las reacciones serias y/o de aparición frecuente (incidencia ≥5%) relacionadas con el tratamiento, incluida la reacción a la infusión, consistieron en al menos uno de los siguientes eventos: escalofríos, pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, vómitos, parestesia, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, lumbalgia, palidez, bradicardia, urticaria, hipotensión, edema facial, exantema y somnolencia. Los casos de somnolencia pueden atribuirse al pretratamiento con antihistamínicos especificado por el protocolo del ensayo clínico.

Otros eventos adversos serios que se comunicaron incluyen: ictus, dolor, ataxia, bradicardia, arritmia cardiaca, paro cardíaco, disminución del gasto cardíaco, vértigo, hipoacusia y síndrome nefrótico. Debido a que esos eventos adversos se presentan también como parte de las manifestaciones de la enfermedad de Fabry y debido al limitado número de pacientes estudiados, no es posible determinar cambios en la frecuencia o severidad de los mismos.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 80 pacientes, entre 16 y 61 años de edad, a dosis de Fabrazyme de 1,0 mg/kg cada dos semanas en dos ensayos clínicos diferentes con diseño en doble ciego y controlado con placebo, durante períodos que oscilan entre 1 y 35 meses (media 15,5 meses). Los 58 pacientes inscritos en uno de los dos estudios continuaron en un estudio de extensión en el que se administró Fabrazyme en abierto durante otros 54 meses. Antes de las infusiones se trató a los pacientes con antipiréticos y antihistamínicos.

Puesto que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables y controladas, las tasas que se observaron para las reacciones adversas podrían no pronosticar las tasas que se observen en la práctica clínica.

En la Tabla 3 se relacionan los eventos adversos aparecidos durante el tratamiento (independientemente de la relación) que se produjeron durante los períodos de tratamiento en doble ciego de los dos ensayos controlados con placebo. Los eventos adversos que se comunicaron se clasificaron mediante la terminología de categoría de sistema corporal y término preferente del Diccionario Médico para Actividades de Registro (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA).

Tabla 3

Resumen de los eventos adversos aparecidos en al menos el 5% de los pacientes tratados con Fabrazyme en los estudios controlados con placebo

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	**Fabrazyme n=80 (%)**	**Placebo n=60 (%)**
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia	11 (14)	8 (13)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	4 (5)	2 (3)
Engrosamiento de la pared ventricular	4 (5)	1 (2)
Trastornos auditivos y del laberinto		
Hipoacusia	4 (5)	0
Acúfenos	6 (8)	2 (3)
Trastornos gastrointestinales		
Molestias estomacales	5 (6)	1 (2)
Odontalgia	5 (6)	2 (3)
Vómitos	19 (24)	14 (23)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Evento adverso	8 (10)	3 (5)
Molestias torácicas	4 (5)	1 (2)
Escalofríos	34 (43)	8 (13)
Cansancio	20 (25)	10 (17)
Sensación de frío	8 (10)	1 (2)
Edema periférico	17 (21)	4 (7)
Dolor	13 (16)	8 (13)
Pirexia	29 (36)	12 (20)
Infecciones e infestaciones		
Bronquitis	6 (8)	3 (5)
Infección fúngica	4 (5)	0
Infección de las vías respiratorias inferiores	9 (11)	1 (2)
Rinofaringitis	22 (28)	9 (15)

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	**Fabrazyme n=80 (%)**	**Placebo n=60 (%)**
Faringitis	5 (6)	1 (2)
Sinusitis	7 (9)	2 (3)
Infección de las vías respiratorias superiores	15 (19)	6 (10)
Infección viral	4 (5)	0
Infección viral de las vías respiratorias superiores	5 (6)	1 (2)
Heridas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		
Excoriación	7 (9)	1 (2)
Caída	5 (6)	2 (3)
Hemorragia posterior al procedimiento	4 (5)	1 (2)
Dolor durante el procedimiento	20 (25)	12 (20)
Estudios		
Bicarbonato sanguíneo bajo	7 (9)	4 (7)
Creatinina sanguínea alta	7 (9)	3 (5)
Presión arterial alta	8 (10)	2 (3)
Temperatura corporal alta	5 (6)	1 (2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Lumbalgia	13 (16)	6 (10)
Espasmos musculares	4 (5)	1 (2)
Mialgia	6 (8)	2 (3)
Dolor de cuello	4 (5)	1 (2)
Dolor en una extremidad	15 (19)	5 (8)
Trastornos del sistema nervioso		
Sensación de quemazón	5 (6)	0
Mareos	17 (21)	6 (10)
Cefalea	31 (39)	17 (28)
Hipoestesia	7 (9)	5 (8)
Parestesia	25 (31)	11 (18)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	6 (8)	3 (5)
Depresión	5 (6)	1 (2)
Insomnio	7 (9)	4 (7)
Trastornos renales y urinarios		
Tos	26 (33)	15 (25)
Disnea	6 (8)	1 (2)
Congestión nasal	15 (19)	9 (15)
Dolor faringolaríngeo	13 (16)	9 (15)
Congestión de las vías respiratorias	6 (8)	1 (2)
Sibilancias	5 (6)	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Dermatitis de contacto	4 (5)	1 (2)
Prurito	6 (8)	3 (5)

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	**Fabrazyme n=80 (%)**	**Placebo n=60 (%)**
Exantema	8 (10)	5 (8)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	4 (5)	2 (3)

Los eventos adversos que se observaron en el estudio de fase 1/2 y en el período de tratamiento en abierto del estudio de extensión posterior al estudio controlado no difirieron en cuanto a naturaleza o intensidad.

Se encontró que el perfil de seguridad de Fabrazyme en los pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (entre 8 y 16 años) estaba en consonancia con el observado en los adultos (véase PRECAUCIONES: Uso pediátrico). No se ha evaluado la seguridad de Fabrazyme en pacientes menores de 8 años.

Inmunogenia

De los pacientes tratados con Fabrazyme en estudios clínicos, 95 de 121 (79%) adultos y 11 de 16 (69%) pediátricos (106 de 137, 77% de todos los pacientes) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme. La mayoría de los pacientes que desarrollan anticuerpos IgG lo hacen en los primeros 3 meses de exposición. De las 14 pacientes de sexo femenino que recibieron Fabrazyme en los estudios clínicos, 4 (dos pacientes adultas y dos pediátricas) desarrollaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme.

Se purificaron anticuerpos IgG contra Fabrazyme procedentes de 15 pacientes con títulos elevados de anticuerpos (≥12.800) y se estudió su capacidad de inhibición de la actividad enzimática *in vitro*. En las condiciones de este ensayo, la mayoría de esos 15 pacientes presentaron una inhibición de la actividad enzimática *in vitro* que osciló entre el 21 y 74%, en al menos uno de los intervalos de tiempo medidos en el estudio. No se ha realizado ninguna evaluación de la inhibición de la captación de enzima por las células. No se observó patrón alguno en la reactividad individual de los pacientes a lo largo del tiempo. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos de unión y/o inhibición contra Fabrazyme. En los pacientes observados en el estudio de extensión en abierto, tras la formación de anticuerpos se mantuvo la reducción de la GL-3 plasmática y de las inclusiones de GL-3 en los capilares cutáneos superficiales.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes para los cuales el resultado de la prueba se consideró positivo a anticuerpos contra Fabrazyme cuando se usaron ensayos de detección de anticuerpos basados en técnicas de ELISA y radioinmunoprecipitación. Esos resultados dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia de anticuerpos que se observa con un ensayo puede verse afectada por diversos factores, como el manejo de la muestra, su momento de obtención, el uso de medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Fabrazyme con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría ser engañosa.

Las pruebas de IgE se realizaron a alrededor de 60 pacientes participantes en ensayos clínicos que sufrieron reacciones moderadas a severas a la infusión o en los que se sospechó la existencia de activación mastocitaria. De esos pacientes, 7 dieron resultado positivo para anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme o presentaron una prueba cutánea positiva a Fabrazyme. Se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que durante los ensayos clínicos con Fabrazyme habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE específicos contra Fabrazyme (véase ESTUDIOS CLÍNICOS,PRECAUCIONES: Inmunogenia y reinstauración del tratamiento y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

La incidencia de RAIs (reacciones asociadas a la infusión) puede estar asociada con la formación de anticuerpos IgG. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Fabry clásica desarrollaron anticuerpos IgG contra r-hαGAL, lo cual no es inesperado (Ver Advertencias). La mayoría de los pacientes que desarrollaron anticuerpos lo hicieron dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. Los títulos de anticuerpos disminuyeron con el tiempo, con algunos pacientes volviendo a ser negativos para anticuerpos. Algunos pacientes desarrollaron anticuerpos neutralizantes (ANs) que inhibieron la actividad catalítica in vitro de la agalsidasa beta, los cuales también disminuyeron con el tiempo, y un pequeño número desarrolló ANs que inhibieron la captación celular.

Las pacientes femeninas generalmente presentaron una menor incidencia de anticuerpos y títulos de anticuerpos más bajos, con la mayoría permaneciendo negativas para anticuerpos, en comparación con los pacientes masculinos. Los pacientes con mutaciones truncantes del gen GLA o con actividad plasmática de α-galactosidasa A ≤1,5 nmol/hr/mL presentaron mayor incidencia de anticuerpos y títulos de anticuerpos más altos en comparación con los pacientes con mutaciones no truncantes del gen GLA o niveles enzimáticos más altos.

En general, más del 90% de los pacientes adultos y pediátricos tratados con agalsidasa beta lograron y mantuvieron la normalización de los niveles plasmáticos de globotriaosilceramida (GL-3) independientemente del desarrollo de anticuerpos contra agalsidasa beta. El desarrollo de anticuerpos no tuvo un impacto aparente en la eficacia clínica.

SOBREDOSIS

No se han informado sobredosis con Fabrazyme. En los ensayos clínicos, los pacientes recibieron dosis de hasta 3,0 mg/kg de peso corporal.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Fabrazyme es de 1,0 mg/kg de peso corporal administrados como una infusión IV cada 2 semanas. Los pacientes deben recibir antipiréticos antes de la infusión.

La velocidad de infusión inicial no debe superar 0,25 mg/min (15 mg/h). La velocidad de infusión se puede disminuir, si se presentan reacciones asociadas a la infusión. Una vez establecida la tolerancia del paciente a la infusión, la velocidad se puede aumentar en incrementos de 0,05 a 0,08 mg/min

(incrementos de 3 a 5 mg/h) en cada infusión posterior. Para pacientes de menos de 30 kg, la velocidad máxima de infusión debe permanecer en 0,25 mg/min (15 mg/h). Para los que pesen ≥ 30 kg, la duración de la infusión no debe ser inferior a 1,5 horas (según la tolerabilidad de cada paciente).

A los pacientes que hayan tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que hayan dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos IgE contra Fabrazyme se les podría reinstaurar con éxito el tratamiento con Fabrazyme. El esquema inicial de reinstauración debe ser una dosis baja a una menor velocidad de infusión, por ejemplo la mitad de la dosis terapéutica (0,5 mg/kg) a un veinticincoavo de la velocidad inicial recomendada en general (0,01 mg/min). A partir de ese momento y por el resto de la infusión, cada 30 minutos se puede duplicarla velocidad de infusión, según lo tolere el paciente, hasta una velocidad máxima de 0,25 mg/min. Una vez que el paciente tolere la infusión, se puede aumentar la dosis hasta llegar a la dosis recomendada de 1,0 mg/kg cada dos semanas y la velocidad de infusión se puede aumentar lentamente. El periodo total de infusión no puede ser menor de 2 horas.

La infusión de Fabrazyme en casa debe considerarse para pacientes con buena tolerancia a las infusiones. La decisión de pasar a la infusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico que está tratando al paciente. Los pacientes que experimenten efectos adversos durante la infusión en casa necesitarán **detener de inmediato el proceso de infusión** y buscar la atención de un profesional de la salud. Las siguientes infusiones deberán tener lugar en un entorno clínico. La dosis y la velocidad de infusión deberán ser constantes en casa y no deberán cambiarse sin la supervisión de un profesional de la salud.

Instrucciones de uso

Fabrazyme no contiene conservantes. Los frascos ampolla son para un único uso. Todo el producto que no se use deberá desecharse.

Deberá evitarse agitar o sacudir este producto. No use agujas filtrantes para la preparación de la infusión.

<u>Reconstitución y dilución</u> (mediante técnica aséptica)

1. Antes de la reconstitución (durante unos 30 minutos), se deberá dejar que los frascos ampolla de Fabrazyme y el diluyente queden a temperatura ambiente. El número de frascos ampolla de 35 y5 mg que se necesitan se basa en el peso corporal del paciente (kg) y la dosis recomendada de 1,0 mg/kg.

   Se deberá escoger una combinación de frascos ampolla de 35 y 5 mg de tal modo que la suma total de mg sea igual o mayor al número de kg de peso corporal del paciente.

2. Se reconstituye cada frasco ampolla de 35 mg de Fabrazyme inyectando lentamente 7,2 mL de agua inyectable estéril USP de modo que escurra por la pared interna del frasco ampolla. El frasco ampolla se hace rodar y se voltea suavemente. Cada frasco ampolla rendirá una

solución de 5,0 mg/mL transparente e incolora (la cantidad total extraíble por frasco ampolla es de 35 mg, 7,0 mL).

Se reconstituye cada frasco ampolla de 5 mg de Fabrazyme inyectando lentamente 1,1 mL de agua inyectable estéril USP de modo que escurra por la pared interna del frasco ampolla. El frasco ampolla se hace rodar y se voltea suavemente. Cada frasco ampolla rendirá una solución de 5,0 mg/mL transparente e incolora (la cantidad total extraíble por frasco ampolla es de 5 mg, 1,0 mL).

3. Se inspeccionan visualmente los frascos ampolla reconstituidos para detectar partículas o cambios de color. Si la solución reconstituida presenta partículas o cambios de color, no la use.

4. La solución reconstituida debe diluirse de nuevo en función del peso del paciente, usando solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% USP hasta el volumen total que se indica en la Tabla 4 que figura más adelante. Antes de agregar el volumen de Fabrazyme reconstituido que requiera la dosis del paciente, de la bolsa de infusión deberá extraerse un volumen igual de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% USP.

Tabla 4

Peso del paciente (kg)	**Volumen total mínimo**
≤ 35	50
35,1 – 70	100
70,1 – 100	250
> 100	500

Dosis del paciente (en mg) ÷ 5 mg/mL = número de mL de Fabrazyme reconstituido que se requieren para la dosis del paciente

Ejemplo: Dosis del paciente = 80 mg

80 mg ÷ 5 mg/mL = 16 mL de Fabrazyme

Deberá extraerse lentamente de cada frasco ampolla el volumen total de solución reconstituida que se requiera para la dosis del paciente. Se deberá inyectar la solución reconstituida de Fabrazyme directamente en la solución de cloruro de sodio. No se inyecte en el espacio de aire de la bolsa de infusión. Deséchese cualquier frasco ampolla que contenga solución reconstituida sin usar.

5. Inviértase con suavidad la bolsa de infusión para mezclar la solución, sin agitar ni sacudir enérgicamente.

6. No deberá infundirse Fabrazyme por la misma línea intravenosa que se use para otros productos

7. Durante la administración, la solución diluida puede filtrarse a través de un filtro en línea de 0,2 µm de baja unión a proteínas.

CONSERVACIÓN

Fabrazyme debe conservarse en condiciones de refrigeración a temperaturas entre 2 -8°C. NO USE Fabrazyme después de la fecha de caducidad que figure en el frasco ampolla.

Las soluciones reconstituidas y diluidas de Fabrazyme deberán usarse de inmediato. Este producto no contiene conservantes. Si no es posible usarla de inmediato, la solución reconstituida y diluida puede conservarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura entre 2-8°C

PRESENTACIÓN

Fabrazyme se presenta en forma de pastilla liofilizada o polvo liofilizado, estéril, apirógeno, blanco a blanquecino. Los frascos ampolla de 35 mg de Fabrazyme se presentan en frascos ampolla de vidrio de tipo I transparente, no reutilizables, de 20 mL (cc).El cierre consiste en un tapón de butilo siliconizado y un sello de aluminio con una tapa plástica morada removible. Los frascos ampolla de 5 mg de Fabrazyme se presentan en frascos ampolla de vidrio de tipo I transparente, no reutilizables, de 5 mL (cc). El cierre consiste en un tapón de butilo siliconizado y un sello de aluminio con una tapa plástica gris removible.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Venta bajo receta médica

Fabricado Por:

Genzyme Ireland Limited con domicilio en Waterford, Ireland

Fabrazyme y Genzyme son marcas registradas de Genzyme Corporation.

Referencia: CCDS V05, V06 y V07.

Revisión local: 20/08/2026