

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.

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 \geq 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 cardíaca, 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 antihipertéticos 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)
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)
Caida	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)

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 (continuación)

Categoría de sistema corporal/término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
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		
Proteinuria	4 (5)	2 (3)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
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)
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 (\geq 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 radioinmuno precipitación. 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).

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 antihipertéticos antes de la infusión (véase ADVERTENCIAS).

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 \geq 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 duplicar la 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.

Reconstitución y dilución (mediante técnica aséptica)

- 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 y 5 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.
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 tendrá 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 tendrá una solución de 5,0 mg/mL transparente e incolora (la cantidad total extraíble por frasco ampolla es de 5 mg, 1,0 mL).
- 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.
- 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
\leq 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 \div 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.

- Inviértase con suavidad la bolsa de infusión para mezclar la solución, sin agitar ni sacudir energicamente.
- No deberá infundirse Fabrazyme por la misma línea intravenosa que se use para otros productos.
- Durante la administración, la solución diluida puede filtrarse a través de un filtro en línea de 0,2 μ m 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

Fabrazyme 5mg: INVIMA 2015M-0004771 R1

Fabrazyme 35mg: INVIMA 2015M-0004768 R1

Fabricado Por:

Genzyme Ireland Limited con domicilio en Waterford, Ireland

Fabrazyme y Genzyme son marcas registradas de Genzyme Corporation.

Revisión: Información para Prescribir V04. DIC 2020

727899

ARTWORK SPECIFICATION BOX		Use PMS Colors
Description: Insert, Fabrazyme, Colombia		Colors for Print: Colors NOT for Print:
QCRM Attributes		<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> Black </div> <div style="text-align: center;"> F.P.O. </div> </div>
Item No.:	727899	
Generic Spec. #	MS-10198	
Flat Size	12" x 10+1/2" +/- 1/16"	
Folded Size	4" x 7/8" +/- 1/8"	
Barcode #1:	Data Matrix: 727899	
QCRM Special Attributes		Package Engineering Information
		Artwork Created: N/A
		Revision: N/A
		Die Line: N/A
		Graphic Designer: George Dias
		Telephone No. 1-508-351-2653

11 Forbes Road Northborough, MA 01532