

	MONOGRAFÍA
--	-------------------

**Fabrazyme®
Agalsidasa beta**

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para concentrado para solución para perfusión.
Solo para uso Intravenoso.

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del tracto alimentario y del metabolismo, enzima.

Código ATC: A16AB04

PRINCIPIO ACTIVO

Agalsidasa Beta

DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL: agalsidasa beta

DENOMINACIÓN QUÍMICA: α -galactosidasa A recombinante humana (r-haGAL)

DATOS CLÍNICOS**1. INDICACIONES Y USO**

Fabrazyme ® (agalsidasa beta) está indicado para usar en pacientes con enfermedad de Fabry. Fabrazyme ® reduce la deposición de globotriaosilceramida (GL-3) en el endotelio capilar de los riñones y otros tipos de células.

2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**2.1 Recomendaciones previas al tratamiento con FABRAZYME**

- Antes de la administración de FABRAZYME, considere el tratamiento previo con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)*].
- FABRAZYME debe reconstituirse y diluirse antes de su uso [*consulte Posología y forma de administración (2.4)*].
- Durante la administración de FABRAZYME debe disponerse de medidas apropiadas de monitorización y apoyo médico, incluido un equipo de reanimación cardiopulmonar [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

2.2 Dosis y administración recomendada

	MONOGRAFÍA
--	-------------------

- La dosis recomendada de Fabrazyme® es de 1 mg/kg de peso corporal administrada cada dos semanas como perfusión intravenosa.
- La velocidad de perfusión intravenosa inicial recomendada es de 0,25 mg/min (15 mg/hora) [*consulte Posología y forma de administración (2.6)*].

2.3 Instrucciones para una nueva administración

- Los pacientes que hayan tenido una prueba cutánea positiva para FABRAZYME o que hayan tenido un resultado positivo para IgE anti-FABRAZYME pueden volver a tener éxito con FABRAZYME. La administración de reto inicial debe ser una dosis baja a una velocidad de perfusión más baja, por ejemplo, la mitad de la dosis terapéutica (0,5 mg/kg) a 1/25 de la velocidad estándar inicial recomendada (0,01 mg/min). Una vez que el paciente tolera la perfusión, la dosis puede aumentarse hasta alcanzar la dosis aprobada de 1 mg/kg y la velocidad de la perfusión puede aumentarse aumentando lentamente la dosis (duplicada cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 0,25 mg/minuto), según se tolere [*consulte Reacciones adversas (6.2)*].

2.4 Instrucciones de preparación

Utilizar técnica aséptica durante la preparación. Reconstituir y diluir FABRAZYME de la siguiente manera:

Instrucciones para la reconstitución

1. Seleccione una combinación de viales de 35 mg y 5 mg de FABRAZYME para que el número total de mg sea igual o mayor que el número de kg de peso corporal del paciente y de la dosis recomendada. [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].
2. Sacar del frigorífico el número necesario de viales de 35 mg y 5 mg de FABRAZYME y dejar reposar los viales durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente de 20°C a 25°C (68°F a 77°F) antes de su uso.
3. Reconstituya cada vial dirigiendo el diluyente hacia la pared interior de cada vial y luego incline y gire suavemente cada vial. Utilice los siguientes volúmenes para la reconstitución:
 - 7,2 mL de agua estéril para inyección, USP, en la pared interior de cada vial de 35 mg. la cantidad total extraíble por vial es de 35 mg, 7 mL
 - 1,1 mL de agua estéril para inyección, USP, en la pared interior de cada vial de 5 mg. La cantidad total extraíble por vial es de 5 mg, 1 mL.
4. Cada vial reconstituido producirá una concentración de 5 mg/mL de agalsidasa beta.
5. No agitar ni sacudir el producto.

MONOGRAFÍA

6. Inspeccione visualmente los viales reconstituidos en busca de partículas y decoloración. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora. Desechar si hay partículas visibles o si la solución está descolorida.

Instrucciones de dilución

7. Seleccione una bolsa de perfusión de cloruro de sodio para inyección al 0,9%, USP, de tamaño apropiado y prepárela extrayendo un volumen igual al volumen requerido de FABRAZYME para conseguir un volumen total según la Tabla 1.
8. Extraiga lentamente el volumen necesario de solución reconstituida del vial o viales de FABRAZYME. Deseche la solución reconstituida no utilizada que quede en el vial.

Tabla 1: Volumen de perfusión total basado en el peso del paciente

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

9. Inyecte suavemente la solución reconstituida de FABRAZYME en el puerto de la bolsa de perfusión de cloruro de sodio al 0,9%. No inyectar en el espacio de aire dentro de la bolsa de perfusión.

10. Invierta suavemente la bolsa de perfusión para mezclar la solución. No agite ni sacuda el producto. Después de la dilución, la solución tendrá una concentración final de 0,2 a 0,7 mg/mL de agalsidasa beta.

2.5 Instrucciones de Conservación del Producto Reconstituido y Diluido

- Utilice soluciones reconstituidas y diluidas de FABRAZYME inmediatamente. Si no es posible su uso inmediato, la solución reconstituida y diluida se puede almacenar hasta 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F).

2.6 Instrucciones de Administración

- La velocidad de perfusión inicial recomendada es de 0,25 mg/min (15 mg/hora). Para pacientes con peso
 - 30 kg o más, en ausencia de hipersensibilidad y/o reacciones asociadas a la perfusión, aumentar la velocidad de perfusión en incrementos de 0,05

	MONOGRAFÍA
--	-------------------

a 0,08 mg/min (3 a 5 mg/hora) con cada perfusión subsiguiente. La duración mínima de la perfusión es de 1,5 horas (según la tolerabilidad de cada paciente) [*consulte Posología y forma de administración (2.6)*].

- Menos de 30 kg, la velocidad máxima de perfusión es de 0,25 mg/minuto (15 mg/hora) [*consulte Posología y forma de administración (2.6)*].
- No administre Fabrazyme en la misma vía intravenosa con otros productos. Administre Fabrazyme utilizando un filtro en línea de 0,2 µm de baja unión a proteínas.

3. FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

Para inyección: 5 mg o 35 mg de agalsidasa beta como polvo liofilizado de color blanco a blanquecino en un vial de dosis única para reconstitución.

4. CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluyendo anafilaxia, en pacientes tratados con FABRAZYME. En los ensayos clínicos y la experiencia de seguridad posterior a la comercialización con Fabrazyme®, aproximadamente el 1 % de los pacientes desarrollaron reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad grave durante la perfusión de Fabrazyme ®. Las reacciones han incluido angioedema localizado (incluyendo hinchazón de la cara, boca y garganta), broncoespasmo, hipotensión, urticaria generalizada, disfagia, erupción cutánea, disnea, rubor, malestar torácico, prurito y congestión nasal.

En los ensayos clínicos con Fabrazyme, 10 de 238 pacientes desarrollaron anticuerpos IgE o reactividad específica a FABRAZYME en pruebas cutáneas. Dos de los seis pacientes en el estudio de reexposición interrumpieron prematuramente el tratamiento con Fabrazyme® debido a reacciones recurrentes asociadas a la perfusión. Se produjeron cuatro reacciones graves asociadas a la perfusión en tres pacientes durante las perfusiones de Fabrazyme®, incluidos broncoespasmo, urticaria, hipotensión y desarrollo de anticuerpos específicos de Fabrazyme®. Otras reacciones asociadas a la perfusión que ocurrieron en más de un paciente durante el estudio incluyeron escalofríos, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito.

Se observaron incidencias más altas de reacciones de hipersensibilidad en pacientes adultos con anticuerpos anti-Fabrazyme persistentes y en pacientes adultos con conteos altos de anticuerpos, en comparación con los pacientes adultos sin anticuerpos [*consulte Reacciones adversas (6.2)*].

MONOGRAFÍA

Antes de la administración de FABRAZYME, considere el tratamiento previo con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides. Durante la administración de FABRAZYME debe disponerse de medidas apropiadas de monitorización y apoyo médico, incluyendo equipo de reanimación cardiopulmonar.

- Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave (por ejemplo, anafilaxia), interrumpa la administración de FABRAZYME inmediatamente e inicie el tratamiento médico adecuado. Considere los riesgos y beneficios de volver a administrar FABRAZYME después de reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia).
 - Considere la posibilidad de realizar pruebas de detección de anticuerpos IgE en pacientes tratados con FABRAZYME que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, y considerar los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento en pacientes con anticuerpos IgE anti-FABRAZYME. No existen pruebas comercializadas para detectar anticuerpos contra FABRAZYME. [*consulte Reacciones adversas (6.2)*].
 - Los pacientes que han tenido una prueba cutánea positiva para FABRAZYME o que han resultado positivos para el anticuerpo IgE específico de FABRAZYME han vuelto a recibir FABRAZYME mediante una nueva prueba protocolo. La reexposición de estos pacientes solo debe ocurrir bajo la supervisión directa de personal calificado con las medidas de apoyo médico adecuadas fácilmente disponibles [*consulte Posología y Administración (2.1) y Reacciones Adversas (6.2)*].

5.2 Reacciones asociadas a la perfusión

En ensayos clínicos de Fabrazyme®, el 59% de los pacientes experimentaron reacciones asociadas a la perfusión durante la administración de Fabrazyme®, y en algunas de ellas fueron graves. Las reacciones asociadas a la perfusión se definen como reacciones adversas que ocurren el mismo día de la perfusión. La incidencia de reacciones asociadas a la perfusión fue mayor en pacientes que dieron positivo para anticuerpos anti-Fabrazyme que en pacientes que dieron negativo para anticuerpos anti-Fabrazyme [*consulte Reacciones adversas (6.2)*].

Las reacciones graves asociadas a las perfusiones experimentadas por más de un paciente en estudios clínicos con Fabrazyme® incluyeron escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia. Otras reacciones asociadas a la perfusión incluyeron pirexia, sensación de calor o de frío, disnea, náuseas, sofoco, cefalea, fatiga, prurito, dolor en las extremidades, hipertensión, dolor en el pecho, opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Antes de la administración de FABRAZYME, considere el tratamiento previo con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides para reducir el riesgo de reacciones

	MONOGRAFÍA
--	-------------------

asociadas a la perfusión. Sin embargo, aún pueden producirse reacciones adversas asociadas a la perfusión en pacientes después de recibir pretratamiento. La frecuencia de las reacciones asociadas a la perfusión tendió a disminuir con el uso continuado de FABRAZYME. Sin embargo, las reacciones asociadas a la perfusión pueden seguir ocurriendo a pesar de la duración prolongada del tratamiento con FABRAZYME. Durante la administración de FABRAZYME deben estar disponibles medidas apropiadas de monitorización y apoyo médico, incluyendo equipos de reanimación cardiopulmonar.

- Si se produce una reacción grave asociada a la perfusión, suspender inmediatamente FABRAZYME e iniciar el tratamiento médico adecuado. Considerar los riesgos y beneficios de la nueva administración de FABRAZYME después de una reacción grave asociada a la perfusión y monitorizar estrechamente a los pacientes tras la nueva administración de FABRAZYME.
- Si se produce una reacción leve o moderada asociada a la perfusión, considere la posibilidad de detener temporalmente la perfusión, disminuir la velocidad de perfusión y/o reducir la dosis de FABRAZYME.

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada pueden tener una función cardíaca comprometida, lo que puede predisponerlos a un mayor riesgo de complicaciones graves por reacciones asociadas a la perfusión. Vigile de cerca a los pacientes con función cardíaca comprometida si Fabrazyme se administra a estos pacientes.

Relacionadas a Excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1mmol) de sodio por <dosis>, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del etiquetado:

- Reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Reacciones asociadas a la perfusión [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*]

6.1 Reacciones adversas en estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, con poblaciones y fenotipos diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas del ensayo clínico de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en los pacientes en la práctica clínica.

MONOGRAFÍA

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición de 80 pacientes, de 16 a 61 años de edad, a 1 mg/kg de Fabrazyme® cada dos semanas en dos ensayos clínicos independientes, doble ciego, controlados con placebo, durante períodos que oscilan entre 1 y 35 meses (media de 15,5 meses). Los 58 pacientes inscritos en uno de los dos estudios continuaron en un estudio de extensión abierto del tratamiento con Fabrazyme® hasta 54 meses adicionales. Antes de las perfusiones se trató a los pacientes con antipiréticos y antihistamínicos.

Reacciones adversas más comunes

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas que ocurrieron durante los periodos de tratamiento, de los dos ensayos controlados doble ciegos con placebo (Estudio 1 y Estudio 2) [*consulte Estudios clínicos (14)*]. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas con Fabrazyme fueron reacciones asociadas a la perfusión (Fabrazyme 59 % frente a placebo 27 %), algunas de las cuales fueron graves (Fabrazyme 5,0 % frente a placebo 1,7 %). Las reacciones asociadas a la perfusión se definen como reacciones adversas que ocurren el mismo día de la perfusión.

Reacciones adversas comunes que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con Fabrazyme y $>2,5\%$ en comparación con el placebo son: infección del tracto respiratorio superior, escalofríos, pirexia, dolor de cabeza, tos, parestesia, fatiga, edema periférico, mareos y erupción cutánea.

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas comunes* en ensayos clínicos (estudios 1 y 2) de pacientes con enfermedad de Fabry

REACCION ADVERSA	FABRAZYME (n=80) %	FABRAZYME Placebo (n=60) %
Infecciones del tracto respiratorio superior [†]	53	42
Escalofríos [‡]	49	13
Pirexia	39	22
Dolor de cabeza	39	28
Tos	33	25
Parestesia	31	18
Fatiga	24	17
Edema periférico	21	7
Mareo	21	8
Salpullido	20	10
Dolor en las extremidades	19	8
Mialgia§	18	7

MONOGRAFÍA

Infecciones del tracto respiratorio inferior	18	7
Dolor	16	13
Dolor de espalda	16	10
Hipertensión	14	5
Prurito	10	3
Taquicardia	9	3
Excoriación	9	2
Aumento de la creatinina en sangre	9	5
Tinnitus	8	3
Disnea	8	2
Caída	6	3
Sensación de quemaduras	6	0
Ansiedad	6	3
Depresión	6	2
Jadeo	6	0
Hipoacusia	5	0
Molestias en el pecho	5	2
Infección micótica	5	0
Infección viral	5	0
Sofoco	5	0

* Reportado en una tasa de al menos el 5 % en pacientes tratados con FABRAZYME y superior al 2,5 % en comparación con los pacientes tratados con placebo.

† Incluye informes de infección de las vías respiratorias superiores, congestión nasal, sinusitis, congestión de las vías respiratorias y faringitis.

‡ Incluye informes de escalofríos y sensación de frío.

§ Incluye informes de mialgia y espasmos musculares.

La mayoría de las reacciones asociadas a la perfusión que requerían intervención mejoraron con la disminución de la velocidad de la perfusión, la interrupción temporal de la perfusión y/o la administración de antipiréticos, antihistamínicos o esteroides.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos

En el Estudio 3, el perfil de seguridad de Fabrazyme en pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry, de 8 a 16 años, fue similar al observado en adultos. Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) fueron dolor de cabeza, dolor abdominal, faringitis, fiebre, náuseas, vómitos, rinitis, diarrea, artralgia y mareos [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4) y Estudios clínicos (14)*].

6.2 Inmunogenicidad

	MONOGRAFÍA
--	-------------------

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente, en este caso la enfermedad de Fabry su fenotipo clásico. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos frente a Fabrazyme® en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o frente a otros productos de agalsidasa beta puede resultar engañosa, por no tener las mismas poblaciones o cantidad de pacientes hombres con fenotipo clásico. Los hombres con fenotipo clásico por no tener enzima o tenerla en niveles muy bajos o insuficientes son el prototipo de pacientes con enfermedad de Fabry que generan anticuerpos.

Los pacientes con la enfermedad de Fabry de fenotipo clásico en el Estudio 1, el Estudio 2 y los estudios de extensión se analizaron en múltiples momentos para detectar anticuerpos contra la agalsidasa beta durante el período de 55 a 58 meses.

Aproximadamente el 83 % (110 de 133) de los pacientes adultos que recibieron agalsidasa beta desarrollaron anticuerpos; El 77 % (102/133) de los pacientes desarrollaron anticuerpos neutralizantes (NAb) que inhibían la actividad catalítica de la agalsidasa beta in vitro, que disminuyó con el tiempo, y el 6 % (8/133) de los pacientes desarrollaron NAb que inhibía la captación celular. En pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry en el Estudio 3 que recibieron la dosis recomendada que tenían entre 8 y <16 años, se detectaron anticuerpos contra agalsidasa beta en aproximadamente el 69 % (11/16) de los pacientes. La mayoría de los pacientes que desarrollaron anticuerpos lo hicieron dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. Los títulos de anticuerpos generalmente disminuyeron con el tiempo.

Aproximadamente el 18% de los pacientes adultos que desarrollaron anticuerpos se volvieron negativos a los anticuerpos a las 74 semanas (tiempo medio) desde el momento de la seroconversión; sin embargo, ninguno de los pacientes pediátricos se volvió negativo para anticuerpos. Las pacientes femeninas generalmente tenían una menor incidencia de anticuerpos y títulos de anticuerpos más bajos en comparación con los pacientes masculinos. En el Estudio 5, los pacientes con mutaciones GLA truncadas tuvieron una mayor incidencia de anticuerpos y títulos de anticuerpos más altos en comparación con los pacientes con mutaciones GLA no truncadas. Los pacientes con actividad de α -galactosidasa A en plasma $\leq 1,5$ nmol/h/mL tuvieron una mayor incidencia de anticuerpos y títulos de anticuerpos más altos en comparación con los pacientes con actividad de α -galactosidasa A en plasma $> 1,5$ nmol/h/mL.

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 la agalsidasa beta.

MONOGRAFÍA

El estudio 4 fue un estudio abierto de reexposición para evaluar la seguridad del tratamiento con Fabrazyme en pacientes que tuvieron una prueba cutánea positiva para Fabrazyme o que dieron positivo para anticuerpos IgE específicos de Fabrazyme. En este estudio, seis pacientes varones adultos, que habían experimentado reacciones asociadas a la perfusión múltiples o recurrentes durante ensayos clínicos previos de Fabrazyme, fueron nuevamente expuestos a Fabrazyme administrado como una perfusión graduada durante un máximo de 52 semanas de tratamiento. Las dos dosis iniciales de reexposición de Fabrazyme se administraron como una dosis de 0,5 mg/kg por semana a una velocidad de perfusión inicial de 0,01 mg/min durante los primeros 30 minutos (1/25 de la velocidad de perfusión máxima normalmente recomendada). A partir de entonces, la velocidad de perfusión se duplicó cada 30 minutos, según la tolerancia, durante el resto de la perfusión hasta una velocidad máxima de 0,25 mg/min. Si el paciente toleraba la perfusión, la dosis se aumentaba a 1 mg/kg cada dos semanas y la velocidad de la perfusión se incrementaba mediante una titulación ascendente lenta [consulte Posología y administración (2.1)]. No se permitió el pretratamiento durante al menos las primeras 4 perfusiones para permitir el reconocimiento temprano de las reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda. Cuatro de los seis pacientes tratados en este estudio recibieron al menos 26 semanas de Fabrazyme (2 pacientes recibieron 26 semanas y 2 pacientes recibieron 52 semanas), y dos pacientes lo suspendieron prematuramente debido a reacciones recurrentes asociadas a la perfusión [consulte Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)].

Se realizaron pruebas de anticuerpos IgE en aproximadamente 60 pacientes en ensayos clínicos que experimentaron reacciones asociadas a la perfusión de moderadas a graves o en quienes se sospechaba activación de mastocitos. Siete de estos pacientes dieron positivo para anticuerpos IgE específicos de Fabrazyme o tuvieron una prueba cutánea positiva para Fabrazyme. Los pacientes que tuvieron una prueba cutánea positiva para Fabrazyme, o que dieron positivo para anticuerpos IgE específicos de Fabrazyme en ensayos clínicos con Fabrazyme, han vuelto a ser expuestos [consulte Posología y administración (2.1) y Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)].

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad fue del 51 % (41/80) y del 60 % (25/42) en pacientes adultos con anticuerpos anti-Fabrazyme persistentes y en pacientes adultos con títulos altos de anticuerpos, respectivamente, en comparación con el 30 % (7/23) en pacientes adultos con anticuerpos negativos [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]. La incidencia de reacciones asociadas a la perfusión fue del 76 % (84/110) en pacientes adultos con anticuerpos positivos en comparación con el 30 % (7/23) en pacientes adultos con anticuerpos negativos. La incidencia de reacciones asociadas a la perfusión fue del 46 % (5/11) en pacientes pediátricos con anticuerpos positivos en comparación con el 20 % (1/5) en pacientes pediátricos con anticuerpos negativos [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)].

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de FABRAZYME®. Dado que una población de tamaño incierto informa voluntariamente

	MONOGRAFÍA
--	-------------------

estas reacciones, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Cardiovascular: paro cardiorrespiratorio, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, palpitaciones
- Reacciones de hipersensibilidad: anafilaxia [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*], angioedema localizado (que incluye hinchazón auricular, hinchazón de los ojos, disfagia, hinchazón de los labios, edema, edema faríngeo, hinchazón de la cara y lengua hinchada) y broncoespasmo
- General: hiperhidrosis, astenia, reacción en el lugar de la perfusión
- Linfático: linfadenopatía
- Musculoesquelético: artralgia
- Neurológicos: accidente cerebrovascular, hipoestesia, hipoestesia oral
- Pulmonar: insuficiencia respiratoria, hipoxia
- Renal: insuficiencia renal
- Vascular: vasculitis leucocito-clástica

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles de un subestudio sobre el embarazo dentro del registro de la enfermedad de Fabry, informes de casos posteriores a la comercialización y series de casos con el uso de Fabrazyme en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos (ver Datos).

Los estudios de reproducción realizados en ratas a dosis de hasta 68 veces la dosis humana no han revelado evidencia de efectos sobre el desarrollo embriofetal (ver Datos).

Se desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE.UU., el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos humanos

Los datos disponibles de un subestudio sobre el embarazo dentro del registro de la enfermedad de Fabry, informes de casos posteriores a la comercialización y series de casos con el uso de FABRAZYME en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados

	MONOGRAFÍA
--	-------------------

maternos o fetales adversos. En el subestudio de embarazo del registro de la enfermedad de Fabry, 33 embarazos expuestos a FABRAZYME antes o durante el embarazo tuvieron un resultado conocido; 5 fueron notificados como expuestos en el primer trimestre.

Datos en animales

Los efectos de la agalsidasa beta sobre el desarrollo embriofetal en ratas se evaluaron en dosis de 3, 10 y 30 mg/kg/día (hasta 68 veces la dosis humana de 1 mg/kg cada 2 semanas sobre la base del área de superficie corporal) durante los días 7 a 17 de gestación. Necrosis hepatocelular compatible con la acumulación del artículo de prueba fue evidente en los hígados maternos en los grupos de 10 y 30 mg/kg/día (23 y 68 veces la dosis humana sobre la base del área de superficie corporal). No hubo efectos adversos de la agalsidasa beta sobre el desarrollo embriofetal en ratas.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Los datos disponibles en humanos detectaron pequeñas cantidades de agalsidasa beta en la leche humana. Los datos disponibles del estudio clínico, la base de datos mundial de farmacovigilancia y la literatura científica publicada son insuficientes para determinar los efectos de FABRAZYME en el lactante amamantado o en la producción de leche.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de Fabrazyme de la madre y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado debido a Fabrazyme o a la afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Fabrazyme se han establecido en pacientes pediátricos en base a estudios adecuados y bien controlados en adultos, un estudio abierto de un solo brazo en 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry de 8 a 16 años [consulte Farmacología clínica (12.2) y Estudios clínicos (14)]. El perfil de seguridad general de FABRAZYME fue similar entre la población pediátrica y adulta [consulte Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14)].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Fabrazyme® no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores para determinar si su respuesta es diferente a la de sujetos más jóvenes.

11. DESCRIPCIÓN

Fabrazyme® (agalsidasa beta) es una enzima α -galactosidasa A humana recombinante con la misma secuencia de aminoácidos que la enzima nativa. La agalsidasa beta purificada

	MONOGRAFÍA
--	-------------------

es una glicoproteína homodimérica con un peso molecular de aproximadamente 100 kD. La proteína madura está compuesta por dos subunidades de 398 aminoácidos (aproximadamente 51 kD), y cada una de las cuales contiene tres sitios de glicosilación de N-unión. La enzima α -galactosidasa A cataliza la hidrólisis de GL-3 y otros glicoesfingolípidos neutros terminados en α -galactilo, como la galabiosilceramida y las sustancias del grupo sanguíneo B a ceramida dihexósido y galactosa. La actividad específica de la agalsidasa beta es de aproximadamente 70 U/mg (una unidad se define como la cantidad de actividad que da como resultado la hidrólisis de 1 μ mol de un sustrato sintético, p-nitrofenil- α - D-galactopiranosido, por minuto en las condiciones del ensayo).

La agalsidasa beta se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión de células de mamífero de ovario de hámster chino.

FABRAZYME (agalsidasa beta) para inyección está diseñado para perfusión intravenosa. Se suministra como polvo liofilizado estéril, apirógeno, sin conservantes, de color blanco a blanquecino, para reconstitución con agua estéril para inyección, USP. Cada vial de 35 mg contiene 37 mg de agalsidasa beta, así como 222 mg de manitol, 20,4 mg de fosfato de sodio monobásico monohidrato y 59,2 mg de fosfato de sodio dibásico heptahidratado. Después de la reconstitución según las indicaciones, se pueden extraer 35 mg de agalsidasa beta (7 mL) de cada vial de 35 mg.

Cada vial de 5 mg contiene 5,5 mg de agalsidasa beta, así como 33,0 mg de manitol, 3,0 mg de fosfato de sodio monobásico monohidratado y 8,8 mg de fosfato de sodio dibásico heptahidratado.

Después de la reconstitución según las indicaciones, se pueden extraer 5 mg de agalsidasa beta (1 mL) de cada vial de 5 mg.

DATOS FARMACOLÓGICOS

Lista de excipientes.

Manitol, USP.

Fosfato de Sodio Monobásico, Monohidratado, USP.

Fosfato de Sodio Dibásico, Heptahidratado, USP.

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Fabrazyme® (agalsidasa beta) proporciona una fuente exógena de α -galactosidasa A en pacientes con enfermedad de Fabry. La agalsidasa beta se internaliza y transporta a los lisosomas donde ejerce actividad enzimática y reduce la GL-3 acumulada.

12.2 Farmacodinámica

En el estudio 1, los valores medios iniciales de GL-3 en plasma fueron similares en los grupos de tratamiento con Fabrazyme (14,4 μ g/mL) y placebo (14,7 μ g/mL). En el grupo

MONOGRAFÍA

de tratamiento con Fabrazyme, los 29 pacientes experimentaron una normalización de los niveles plasmáticos de GL-3 ($\leq 7,03 \mu\text{g/mL}$) y mantuvieron niveles normales de GL-3 en plasma hasta por 60 meses de tratamiento. Las biopsias cardíacas y renales de seguimiento se evaluaron en el mes 54 en solo 8 de los 44 pacientes, lo que mostró una eliminación sostenida de GL-3 en el endotelio capilar del riñón en 8 pacientes, y una eliminación sostenida de GL-3 en el endotelio capilar del riñón corazón en 6 pacientes. La reducción de GL-3 tisular se resume en la sección de estudios clínicos (Tabla 4) [consulte Estudios clínicos (14)].

En el Estudio 2, los pacientes en el grupo de tratamiento con Fabrazyme tuvieron niveles medios de GL-3 en plasma que disminuyeron de $9,0 \mu\text{g/mL}$ al inicio (N=49) a $4,8 \mu\text{g/mL}$ al año (N=37) y $4,8 \mu\text{g/mL}$ al año, dos años (N=18). En el grupo de placebo, la media de GL-3 en plasma fue de $9,1 \mu\text{g/mL}$ al inicio (N=31), $8,8 \mu\text{g/mL}$ al año (N=21) y $9,4 \mu\text{g/mL}$ a los dos años (N=7).

En el Estudio 3, al inicio del estudio, los 14 hombres tenían niveles elevados de GL-3 en plasma (es decir, $>7,03 \mu\text{g/mL}$), mientras que las dos pacientes mujeres tenían niveles normales de GL-3 en plasma. En las semanas 24 y 48 de tratamiento, los 14 hombres tenían GL-3 en plasma dentro del rango normal. Los niveles plasmáticos de GL-3 de las dos pacientes mujeres se mantuvieron normales hasta la semana 48 del estudio. La evaluación histológica del endotelio capilar (vasculatura), el endotelio de los vasos profundos, las células del músculo liso de los vasos profundos y el perineuro de la piel biopsiada se realizó usando histoquímica con microscopía óptica.

La puntuación fue en una escala de 0 a 3 (0 definido como ninguno; 1 como leve, 2 como moderado y 3 como grave). Al inicio del estudio, 12 de los 14 hombres tenían inclusiones GL-3 presentes en la biopsia de piel (puntuaciones 1, 2 o 3) y los 12 lograron puntuaciones de inclusión GL-3 de 0 en las semanas 24 y 48 de tratamiento. Las dos hembras no tenían inclusiones de GL-3 en la piel al inicio del estudio.

En el Estudio 5, en un análisis de 24 pacientes pediátricos tratados con Fabrazyme con la enfermedad de Fabry de 2 a <8 años al inicio de Fabrazyme y con niveles elevados de GL-3 en plasma (es decir, $>7,03 \mu\text{g/mL}$) al inicio del estudio, los niveles de GL-3 en plasma cayeron dentro del rango normal (es decir, $\leq 7,03 \mu\text{g/mL}$) en el 91 % (20 /22), 95% (18/19) y 92% (12/13) de los pacientes a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente.

12.3 Farmacocinética

La fármaco-cinética de Fabrazyme en estudios clínicos con pacientes adultos y pediátricos con enfermedad de Fabry es resumido en la Tabla 3.

Fabrazyme mostró una fármaco-cinética no lineal después de perfusiones intravenosas de 0,3 (30 % de la dosis recomendada aprobada), 1 mg/kg y 3 mg/kg (3 veces la dosis recomendada aprobada) en pacientes adultos. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_{inf}) y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) aumentaron más que la dosis proporcional con dosis crecientes. El AUC_{inf} y la C_{máx} luego de múltiples administraciones de dosis fueron comparables a sus valores en la primera dosis.

MONOGRAFÍA

En pacientes pediátricos de 8 a 16 años con un peso corporal de 27 a 65 kg, el AUCinf y la Cmax después de la administración de dosis múltiples fueron más altos en comparación con los valores de la primera dosis. El aumento de las concentraciones plasmáticas tras la administración de dosis múltiples en pacientes pediátricos podría deberse a la formación de anticuerpos antifármaco; sin embargo, dicho impacto no se observó en pacientes adultos [consulte Reacciones adversas (6.2) y Uso en poblaciones específicas (8.4)].

Tabla 3 Resumen de la farmacocinética de Fabrazyme®

Dosis	Régimen	Duración media de la perfusión (min)	Número de perfusión (n=pacientes)	AUCinf $\mu\text{g min/mL}$	Cmáx $\mu\text{g/mL}$	Vida media mínima	CL mL/min/kg	Vss* mL/kg
Estudio FB9702-01: Estudio de fase 1/2 en pacientes adultos con enfermedad de Fabry								
0,3 mg/kg	q14 días \times 5	132	1 (n= 3)	79 \pm 24	0,6 \pm 0,2	92 \pm 27	4,1 \pm 1,2	225 \pm 62
		128	5 (n= 3)	74 \pm 30	0,6 \pm 0,2	78 \pm 67	4,6 \pm 2,2	330 \pm 231
1 mg/kg	q14 días \times 5	115	1 (n= 3)	496 \pm 137	5,0 \pm 1,1	67 \pm 12	2,1 \pm 0,7	112 \pm 13
		120	5 (n= 2)	466 \pm 382	4,74 \pm 4,3	45 \pm 3	3,2 \pm 2,6	243 \pm 236
3 mg/kg	q14 días \times 5	129	1 (n= 2)	4168 \pm 1401	29,7 \pm 14,6	102 \pm 4	0,8 \pm 0,3	81 \pm 45
		300	5 (n= 2)	4327 \pm 2074	19,8 \pm 5,8	87 \pm 21	0,8 \pm 0,4	165 \pm 80
Estudio 1: Estudio de fase 3 en pacientes adultos con enfermedad de Fabry								
1 mg/kg	q14 días \times 11	280	1- 3 (n= 11)	649 \pm 226	3,5 \pm 1,6	89 \pm 20	1,8 \pm 0,8	120 \pm 80
		280	7 (n= 11)	372 \pm 223	2,1 \pm 1,14	82 \pm 25	4,9 \pm 5,6	570 \pm 710
		300	11 (n= 11)	784 \pm 521	3,5 \pm 2,2	119 \pm 49	2,3 \pm 2,2	280 \pm 230
Estudio 3: Estudio de fase 2 en pacientes adultos con enfermedad de Fabry								
1 mg/kg	q14 días \times 24	208	1 (n= 8- 9)	344 \pm 307	2,2 \pm 1,9	86 \pm 27	5,8 \pm 4,6	1097 \pm 912
		111	12 (n= 15)	1007 \pm 688	4,9 \pm 2,4	130 \pm 41	1,6 \pm 1,2	292 \pm 185
		108	24 (n= 9- 10)	1238 \pm 547	7,1 \pm 4,4	151 \pm 59	1,1 \pm 0,8	247 \pm 146

Todos los datos se informaron como la desviación media \pm standard.

*Vss = volumen de distribución en estado de reposo.

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

No hay estudios en animales o en seres humanos para evaluar las potenciales carcinogenia o mutagenia de Fabrazyme®. Se realizó un estudio para evaluar los efectos de la agalsidasa beta sobre la fertilidad y la reproducción general en ratas macho y hembra en dosis de hasta 10 mg/kg/día (23 veces la dosis humana, sobre la base del área de superficie corporal). No hubo efectos adversos de la agalsidasa beta sobre fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas.

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Fabrazyme® se evaluaron en cuatro estudios clínicos en pacientes con la enfermedad de Fabry y en un análisis combinado basado en datos de estudios observacionales.

El estudio 1 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional y multicéntrico de 58 pacientes con la enfermedad de Fabry (56 hombres y 2 mujeres), de 16 a 61 años de edad, ninguno de ellos había recibido la terapia de reemplazo de enzimas [consulte *Farmacología clínica (12.2)*]. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 1 mg/kg de Fabrazyme® cada dos semanas o placebo por 20 semanas. Los pacientes tenían edad media de 24 años en el grupo de placebo y de 33 años en el grupo de Fabrazyme al inicio del estudio. Al inicio del estudio, todos los pacientes tenían actividad de αGAL en plasma por debajo del límite de detección y el 79 % tenía actividad de αGAL en leucocitos por debajo del límite de detección. La mediana de GL-3 en plasma al inicio del estudio fue de 14,4 ng/ul en el grupo de placebo y de 14,7 ng/ul en el grupo de Fabrazyme con un rango general de <1,2 a 36 ng/ul. La mediana de eGFR al inicio del estudio fue de 98,5 mL/h en el grupo de placebo y de 83,0 mL/h en el grupo de Fabrazyme (rango general de 24 a 153 mL/h). Se trató previamente a todos los pacientes con acetaminofén y un antihistamínico. Los esteroides orales fueron una opción adicional al régimen previa al tratamiento para pacientes que mostraron reacciones asociadas a la perfusión graves o recurrentes. Las muestras de biopsia de tejido (riñón, corazón, piel) se evaluaron al inicio y en la semana 20 mediante microscopía óptica para detectar la presencia y el número de inclusiones de GL-3 utilizando una metodología semicuantitativa. Los capilares intersticiales renales se calificaron en función del número de inclusiones de GL-3 en una escala de 0 a 3 (0 definido como "casi ninguno" o "trazas", 1 definido como "leve", 2 definido como "moderado" y 3 definida como "grave"). El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes en cualquiera de los grupos con una puntuación de inclusión de GL-3 capilar renal de cero en la semana 20. En el grupo de Fabrazyme, 20 de 29 (69 %) pacientes lograron una puntuación de cero, mientras que 0 de 29 pacientes tratados con placebo lograron una puntuación de cero ($p < 0,001$). Se observaron reducciones similares en las inclusiones de GL-3 en el endotelio capilar del corazón y la piel (Tabla 4). Los 58 pacientes que completaron el Estudio 1 fueron tratados posteriormente con 1 mg/kg de Fabrazyme cada dos semanas en un estudio de extensión abierto. Después de seis meses de tratamiento abierto, la mayoría de los pacientes con datos de biopsia disponibles lograron una puntuación de inclusión GL-3 de 0 en el endotelio capilar (Tabla 4).

Tabla 4. Proporción de pacientes con puntuación de inclusión de tejido GL-3 de cero (estudio 1 y tratamiento abierto)

	20 semanas de tratamiento aleatorizado en el estudio 1		6 meses de tratamiento abierto con FABRAZYME	
	Placebo (n=29)	FABRAZYME (n=29)	Placebo/FABRAZYME (n=29)*	FABRAZYME/FABRAZYME (n=29)*

MONOGRAFÍA

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

*Resultados informados donde hubo biopsias disponibles

El estudio 2 fue un estudio aleatorizado (2:1 Fabrazyme® a placebo), doble ciego, controlado con placebo, multinacional, multicéntrico de 82 pacientes (72 hombres y 10 mujeres) con enfermedad de Fabry, todos sin tratamiento previo con terapia de reemplazo enzimático [consulte Farmacología clínica (12.2)]. De los 82 pacientes inscritos, 51 y 31 pacientes fueron aleatorizados a los grupos Fabrazyme y placebo, respectivamente. Los pacientes tenían entre 20 y 72 años, con una mediana de edad de 45 años al inicio del estudio, una mediana de edad de 36 años al momento del diagnóstico de la enfermedad de Fabry y una mediana de 10 años al inicio de los síntomas. La media de la GL-3 plasmática al inicio del estudio fue de 9,3 ug/mL en el grupo de placebo y de 8,9 ug/mL en el grupo de Fabrazyme con un rango general de 2,8 a 18,9 ug/mL. Al inicio del estudio, los pacientes tenían una mediana de actividad de α GAL en plasma de 1,5 nmol/hora/mL (rango: 0 a 1,5), actividad de α GAL de leucocitos 1,8 nmol/hora/mL (rango: 0 a 4,0), eGFR 52 mL/min/1,73 m² (rango: 25 a 113), y proteína a creatinina 0,9 mg/mg (rango: 0 a 7,3). Los pacientes recibieron 1 mg/kg de Fabrazyme IV o placebo cada dos semanas durante un máximo de 35 meses (mediana de seguimiento de 18,5 meses). El criterio principal de valoración de la eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de un evento clínicamente significativo (evento renal, cardíaco o cerebrovascular, o muerte). Un total de 14 de 51 (28 %) pacientes tratados con Fabrazyme y 13 de 31 (42 %) de los pacientes tratados con placebo experimentaron un evento clínicamente significativo (HR 0,57, IC del 95 %: 0,27, 1,22).

El Estudio 3 (Estudio pediátrico) fue un estudio abierto, de un solo grupo, multinacional y multicéntrico en 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (14 hombres, 2 mujeres), de 8 a 16 años (mediana de 12 años) [consulte Farmacología clínica (12.2)]. Al inicio del estudio, los pacientes tenían una actividad α GAL en plasma promedio 0,2 nmol/hora/mL (rango: 0,0, 2,0) y actividad mediana de α GAL leucocitaria 0,5 nmol/hora/mg (rango: 0,0, 12,5). Los 14 hombres tenían niveles elevados de GL-3 en plasma (es decir, >7,03 μ g/mL) al inicio del estudio, mientras que las dos mujeres tenían niveles normales de GL-3 en plasma. La TFGe media fue normal (112,1 mL/min/1,73 m²) al inicio y no cambió durante el tratamiento, y la proteína urinaria media fue de 151,0 mg/24 h (rango: 70.0, 431.0). Todos los pacientes recibieron Fabrazyme 1 mg/kg cada dos semanas hasta por 48 semanas.

El estudio 5 fue un estudio observacional a largo plazo que evaluó la tasa de disminución de la función renal (pendiente de eGFR) en 122 pacientes con enfermedad de Fabry de 16 años o más tratados con Fabrazyme. Los pacientes tratados se emparejaron 1:1 en función de la edad (al inicio de Fabrazyme), el sexo, el subtipo de la enfermedad de Fabry (clásico o no clásico) y la TFGe inicial con una cohorte histórica de pacientes no tratados con la enfermedad de Fabry. El promedio de tiempo de seguimiento fue de 3 años en el grupo no tratado y de 4,5 años en el grupo tratado (tiempo máximo de seguimiento de 5 años en

	MONOGRAFÍA
--	-------------------

ambos grupos). En la cohorte emparejada, el promedio de edad (al inicio de Fabrazyme) fue de 35 años, el 72 % de los pacientes eran hombres, el 84 % de los pacientes tenían el subtipo clásico de la enfermedad de Fabry y el promedio de la eGFR inicial fue de 93 mL/min/1,73 m². El promedio estimado de la eGFR 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 sin tratamiento (diferencia de la pendiente de la eGFR: 1,7 mL/min/1,73 m²/año; IC del 95%: 0.5, 3.0).

16. SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Fabrazyme (agalsidasa beta) para inyección se suministra como polvo liofilizado estéril, no pirogénico, de color blanco a blanquecino, en viales de dosis única.

Refrigere los viales de Fabrazyme entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F). No utilice Fabrazyme después de la fecha de caducidad que figura en el vial.

Este producto no contiene conservantes. Las soluciones reconstituidas y diluidas de Fabrazyme deben usarse inmediatamente. Si no es posible el uso inmediato, la solución reconstituida y diluida puede almacenarse hasta por 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) [consulte Posología y administración (2.2)].

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

17. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia y reacciones asociadas a la perfusión

Advertir al paciente y al cuidador que pueden producirse reacciones relacionadas con la perfusión durante y después del tratamiento con FABRAZYME, incluyendo reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluyendo anafilaxia, y RAI. Informar al paciente y al cuidador de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad y las reacciones asociadas a la perfusión, y solicitar atención médica en caso de que se produzcan signos y síntomas. [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)].

Exposición a FABRAZYME durante el embarazo o la lactancia

Aconsejar a una mujer embarazada o en periodo de lactancia expuesta a FABRAZYME que informe de la exposición a FABRAZYME a su profesional sanitario [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1., 8.2)].

Registro del paciente

Informar a la paciente y/o al cuidador de que se ha establecido un registro para pacientes de Fabry con el fin de comprender mejor la variabilidad y la progresión de la enfermedad de Fabry en el conjunto de la población, y en las mujeres junto con el seguimiento y la evaluación de los efectos a largo plazo del tratamiento con FABRAZYME. Además, el registro también supervisa el efecto de FABRAZYME en mujeres embarazadas y su descendencia.

	MONOGRAFÍA
--	-------------------

Fabricado por:

Genzyme Ireland Ltd.
Irlanda

Empacado y Etiquetado por:

Genzyme Corporation, Estados Unidos de América

Para:

Genzyme Corporation, Estados Unidos de América (aplica para Centro América)
FABRAZYME® y Genzyme son marcas comerciales registradas de Genzyme Corporation.

IMP. / DIST. en Ecuador:

Sanofi-Aventis del Ecuador S.A. Quito-Ecuador.
Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.
Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.
Medicamento Biotecnológico. Medicamento Innovador.

Presentación comercial: Caja x 1 vial.

REFERENCIA

FDA - Administración de Alimentos y Medicamentos
FABRAZYME® (agalsidase beta) for injection, for intravenous use Initial U.S.
USPI
FEBRERO 2024
CCDS V7

FECHA DE REVISIÓN:

02/05/2024