

Fabrazyme 35mg Insert for Ecuador

Proof 3 r13 08.14.24 area: PLG language(s): Spanish
code: GEN job: 830744 12" x 10 1/2" 920491

Insert is 100% of actual size

Venta bajo receta médica

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Fabrazyme® 35 mg: Cada frasco ampolla contiene polvo concentrado para solución para perfusión:

Principio activo: agalsidasa beta 37 mg.
Excipientes: manitol 222.0 mg, fosfato monobásico de sodio monohidrato 20.4 mg, fosfato dibásico de sodio heptahidrato 59.2 mg.

Fabrazyme® 5 mg: Cada frasco ampolla contiene polvo concentrado para solución para perfusión:

Principio activo: agalsidasa beta 5.5 mg.
Excipientes: manitol 33.0 mg, fosfato monobásico de sodio monohidrato 3.0 mg, fosfato dibásico de sodio heptahidrato 8.8 mg.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo concentrado para solución para perfusión.



Polvo concentrado para solución para perfusión



VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Intravenosa

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Fabrazyme® (agalsidasa beta) es una forma recombinante de la enzima humana α -galactosidasa A con la misma secuencia de aminoácidos que la enzima natural. La agalsidasa beta purificada es una glicoproteína 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-glicosilación. La α -galactosidasa A cataliza la hidrólisis de la globotriaosilceramida (GL-3) y otros glucosfingolípidos neutros que terminan en α -galactilo, tales como la galabiosilceramida y las sustancias del grupo sanguíneo B, a ceramida dihexasido y galactosa. La actividad específica de Fabrazyme® es de 70 U/mg aproximadamente (una unidad se define como la cantidad de actividad que ocasiona la hidrólisis de 1 μ mol de un sustrato sintético, p-nitrofenil- α -D-galactopiranosido, por minuto en las condiciones del ensayo).

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.

INDICACIONES

Fabrazyme® (agalsidasa beta) está indicado para el uso en pacientes con enfermedad de Fabry. Fabrazyme® reduce los depósitos de globotriaosilceramida (GL-3) en el endotelio capilar del riñón y en otros tipos determinados de células.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

La enfermedad de Fabry es un trastorno genético del metabolismo de los glucosfingolípidos ligado al cromosoma X. La deficiencia de la enzima lisosómica α -galactosidasa A ocasiona la acumulación progresiva de glucosfingolípidos, principalmente la GL-3, en muchos tejidos corporales; dicha acumulación comienza en las primeras etapas de la vida y continúa durante décadas. Entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry se encuentran la insuficiencia renal, la miocardiopatía y los accidentes cerebrovasculares. La acumulación de la GL-3 en las células endoteliales del riñón puede ser una causa de la insuficiencia renal.

Se espera que Fabrazyme® provea una fuente exógena de α -galactosidasa A en pacientes con enfermedad de Fabry. Los estudios preclínicos y clínicos que evalúan un número limitado de tipos celulares indican que Fabrazyme® catalizará la hidrólisis de los glucosfingolípidos, entre los que se incluye la GL-3.

Farmacocinética

Los perfiles de farmacocinética plasmática de Fabrazyme® se caracterizaron a dosis de 0,3, 1 y 3 mg/kg en pacientes adultos con enfermedad de Fabry. El área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo (ABC_∞) y la depuración (CL) no aumentaron proporcionalmente con el aumento de las dosis, lo que demostró que la enzima sigue una farmacocinética no 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 mg/kg cada 14 días hasta un total de 11 infusiones. Referirse a la Tabla 1 para mayores detalles.

En 15 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (con edades que oscilaban entre 8 y 16 años y pesos de 27,1 a 64,9 kg) a quienes se administraron dosis de 1 mg/kg cada 14 días, la farmacocinética de Fabrazyme® no presentó dependencia del peso (Tabla 1). Las concentraciones de Fabrazyme® fueron unas 5 veces mayores tras la seroconversión de IgG, sin que pudiera detectarse impacto alguno sobre la eliminación de la GL-3.

La seroconversión IgG en pacientes pediátricos estuvo asociada con una vida media prolongada y concentraciones plasmáticas de Fabrazyme®, un fenómeno raramente observado en pacientes adultos. Una posible causa de esta prolongación corresponda probablemente a la capacidad de los anticuerpos de actuar potencialmente como "portadores" de sus antígenos (**ver REACCIONES ADVERSAS: Inmunogenicidad; PRECAUCIONES: Uso pediátrico.**)

Tabla 1
Resumen de datos farmacocinéticos de Fabrazyme®

Dosis	Posología	Duración Media de la Infusión (min)	Número de infusión (n= pacientes)	ABC(0-∞) μ g min/mL	C _{max} μ g/mL	Vida Media Min	CL mL/min/kg	Vee* mL/kg
Estudio FB9702-01: Estudio Fase 1/2 en Pacientes Adultos con Enfermedad de Fabry								
0,3 mg/kg	c/14 días x5	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 mg/kg	c/14 días x 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 mg/kg	c/14 días x 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

Se indican todos los datos en forma de media ± desviación estándar.
*Vee = volumen de distribución al estado de equilibrio

Tabla 1
Resumen de datos farmacocinéticos de Fabrazyme® (continuado)

Dosis	Posología	Duración Media de la Infusión (min)	Número de infusión (n= pacientes)	ABC(0-∞) μ g min/mL	C _{max} μ g/mL	Vida Media Min	CL mL/min/kg	Vee* mL/kg
Estudio AGAL-1-002-98: Estudio Fase 3 en Pacientes Adultos con Enfermedad de Fabry								
1 mg/kg	c/14 días x 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 Fase 2 en Pacientes Pediátricos con Enfermedad de Fabry								
1 mg/kg	c/14 días x 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.
*Vee = volumen de distribución al estado de equilibrio

ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y la eficacia de Fabrazyme® fueron evaluadas en 4 estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Fabry.

El estudio 1 fue un estudio multicéntrico, multinacional, controlado con placebo, de doble ciego, con sujetos seleccionados aleatoriamente. En este estudio participaron 58 pacientes con enfermedad de Fabry (56 varones y 2 mujeres), de 16 a 61 años de edad, que nunca habían recibido terapia de reemplazo enzimático. Los pacientes recibieron 1 mg/kg de Fabrazyme® o de placebo cada dos semanas durante 5 meses (20 semanas) en un total de 11 infusiones.

Todos los pacientes fueron tratados previamente con acetaminofeno (paracetamol) y un antihistamínico para disminuir las reacciones asociadas con la infusión o prevenirlas. En los pacientes que presentaron reacciones severas o recurrentes asociadas con la infusión se utilizó un esquema alternativo de tratamiento previo con esteroides orales. El criterio principal de valoración de la eficacia, la presencia de inclusiones de GL-3 en las células endoteliales de los capilares intersticiales del riñón, se evaluó con un microscopio óptico y se clasificó con una puntuación de acuerdo a la abundancia de las inclusiones, que osciló entre 0 (inclusiones normales o casi normales) y 3 (inclusiones abundantes).

En 20 de 29 pacientes tratados con Fabrazyme® (69 %) se alcanzó una puntuación para las inclusiones de GL-3 de 0, en comparación con 0 de 29 pacientes tratados con placebo (p<0,001). Se observaron reducciones semejantes de las inclusiones de GL-3 en el endotelio capilar del corazón y de la piel (**Tabla 2**). Los síntomas y la función renal fueron semejantes entre los grupos durante los cinco meses del estudio.

Tabla 2
Reducción de las inclusiones de GL-3 a valores normales o casi normales (puntuación de 0) en el endotelio capilar del riñón, el corazón y la piel

	5 meses del estudio controlado		6 meses del estudio abierto de extensión	
	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

* Los resultados se informaron cuando se contaba con las biopsias.

Los 58 pacientes que participaron en el Estudio 1 con selección aleatoria participaron también en un estudio abierto de extensión en el que se les administró 1 mg/kg de Fabrazyme® cada dos semanas y que se prolongó durante otros 54 meses. Al cabo de seis meses de tratamiento abierto de extensión, la mayoría de los pacientes alcanzaron una puntuación de 0 para las inclusiones de GL-3 en el endotelio capilar (**Tabla 2**). La GL-3 disminuyó a valores normales o casi normales en las células mesangiales, el endotelio capilar glomerular, las células intersticiales y el endotelio no capilar. Todavía se encontraron depósitos de GL-3 en células musculares lisas de los vasos sanguíneos, en epitelio tubular y en podocitos, en valores disminuidos de manera variable.

De los 58 pacientes, 44 completaron los 54 meses del estudio de extensión con rótulo a la vista. De esos 44 pacientes, a 36 se les hizo una biopsia cutánea de seguimiento, y en 31 de ellos se observó una eliminación sostenida de la GL-3 del endotelio de los capilares cutáneos. Solo se hicieron biopsias renales y cardíacas de seguimiento a 8 de los 44 pacientes, que mostraron una eliminación sostenida de la GL-3 del endotelio de los capilares renales en 8 pacientes y una eliminación sostenida de la GL-3 del endotelio de los capilares cardíacos en 6 pacientes. Las concentraciones plasmáticas de GL-3 disminuyeron a niveles normales ($\leq 7,03 \mu$ g/mL determinadas por LC/MS/MS¹) y permanecieron en tales niveles después de un máximo de 60 meses de tratamiento. La reducción de las inclusiones de GL-3 sugiere que Fabrazyme® podría mejorar las manifestaciones de la enfermedad, pero no se ha confirmado que exista relación entre la reducción de las inclusiones de GL-3 y manifestaciones clínicas concretas de la enfermedad de Fabry.

El Estudio 2 fue internacional, multicéntrico, aleatorizado (2:1 Fabrazyme®: placebo), doble ciego, controlado frente a placebo, en 82 pacientes (72 varones y 10 mujeres), de 20 a 72 años, todos ellos sin terapia de reemplazo enzimático previa. Los pacientes recibieron 1 mg/kg de Fabrazyme® o placebo, cada dos semanas por un máximo de 35 meses (mediana 18,5 meses). Este estudio fue diseñado para determinar si Fabrazyme® reduciría el índice de aparición de enfermedad renal, cardíaca 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, cardíacos y cerebrovasculares. Un total de 67 pacientes que participaron en un estudio de doble ciego de Fase 4, participaron en un estudio de extensión de Fabrazyme® con rótulo a la vista, para recibir 1 mg/kg cada 2 semanas por 18 meses adicionales.

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.

El Estudio 3 (Estudio Pediátrico) fue internacional, multicéntrico, sin grupo de control, con rótulo a la vista, realizado con 16 pacientes (14 varones y 2 mujeres) pediátricos con enfermedad de Fabry, diseñado para evaluar la seguridad, farmacocinética y farmacodinamia del tratamiento con Fabrazyme®. Las edades de los pacientes al primer tratamiento con Fabrazyme® fueron de 8 a 16 años. Todos los pacientes recibieron 1 mg/kg de Fabrazyme® cada 2 semanas, por hasta 48 semanas. En las mediciones basales, todos los varones presentaron niveles plasmáticos de GL-3 elevados (por ej. $>7,03 \mu$ g/mL), mientras que las 2 pacientes mujeres presentaron niveles plasmáticos de GL-3 normales.

Biopsias de dermis superficial realizadas antes del comienzo del tratamiento, mostraron que 12 de los 14 pacientes varones y ningún paciente femenino presentaban inclusiones en el endotelio capilar. Para las semanas 24 y 48 de tratamiento, los 14 varones presentaron niveles plasmáticos de GL-3 dentro de los rangos normales. Para las semanas de tratamiento 24 y 48, los 12 pacientes varones con inclusiones de GL-3 en el endotelio capilar al comienzo del estudio, alcanzaron grados de inclusión de GL-3 de 0. Los niveles plasmáticos de GL-3 de las 2 pacientes femeninas permanecieron normales hasta el final del tratamiento.

En este estudio con pacientes pediátricos no se identificaron parámetros de seguridad nuevos, y el perfil general de eficacia y seguridad del tratamiento pediátrico con Fabrazyme® resultó consistente con el observado en adultos. Las respuestas inmunológicas en pacientes pediátricos pueden diferir de la respuesta en adultos, ya que la seroconver-

¹ LC/MS/MS Cromatografía líquida con espectrografía de masa

sión IgG en pacientes pediátricos estuvo asociada con una vida media prolongada de concentraciones de Fabrazyme®, un fenómeno raramente observado en pacientes adultos (**Ver: FARMACOLÓGICA CLÍNICA: Farmacocinética, REACCIONES ADVERSAS, y PRECAUCIONES: Uso pediátrico**).

El Estudio 4 fue un estudio abierto de reinstauración del tratamiento, para la evaluación de la seguridad del tratamiento con Fabrazyme® 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 (**ver PRECAUCIONES: Inmunogenicidad y reinstauración del tratamiento**).

Para las dos primeras dosis de reinstauración de Fabrazyme®, la posología fue de 0,5 mg/kg por semana administrados con una velocidad inicial de infusión de 0,01 mg/min durante los primeros 30 minutos (una veinticoava parte de la velocidad máxima de infusión recomendada en general). A partir de ese momento y por el resto de la infusión, cada 30 minutos se duplicó la velocidad de infusión, según lo tolerara el paciente, hasta una velocidad máxima de 0,25 mg/min. Si el paciente había tolerado la infusión, se aumentaba la dosis a 1 mg/kg cada dos semanas (dosis recomendada en general) y se aumentaba la velocidad de infusión mediante ajustes paulatinos (**ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). 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 reacciones de infusión recurrentes (**ver PRECAUCIONES: Inmunogenicidad y reinstauración del tratamiento**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Fabrazyme® es de 1 mg/kg de peso corporal administrado como una infusión intravenosa (IV) cada 2 semanas.

La velocidad inicial de infusión IV no debe exceder los 0,25 mg/min (15 mg/h). Si se presentan reacciones asociadas con la infusión puede disminuirse la velocidad de infusión. Luego de que se establezca bien la tolerancia del paciente a la infusión, puede aumentarse la velocidad de infusión 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 (basado en la tolerancia individual del 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 velocidad de infusión menor, por ejemplo la mitad de la dosis terapéutica (0,5 mg/kg) a un veinticoavo de la velocidad inicial recomendada estándar (0,01 mg/min). Una vez que el paciente tolere la infusión, la dosis podría aumentarse hasta alcanzar la dosis aprobada de 1 mg/kg y la velocidad de infusión puede aumentarse lentamente (duplicándola cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 0,25 mg/min) según lo permita la tolerancia. Los pacientes deben recibir antipiréticos antes de la infusión (**ver ADVERTENCIAS**).

Instrucciones de uso

Fabrazyme® no contiene ningún conservante. Los frascos ampolla deben utilizarse una sola vez. Descarte el producto no utilizado.

Evite sacudir o agitar este producto. No usar agujas de filtro durante la preparación de la infusión.

Reconstitución y dilución (usar técnica aseptica)

- Permita que los frascos ampolla de Fabrazyme® y diluyente lleguen a temperatura ambiente antes de la reconstitución (aproximadamente 30 minutos). Para determinar el número necesario de frascos ampolla de 35 mg y 5 mg debe tenerse en cuenta el peso corporal del paciente (en kg) y la dosis recomendada de 1 mg/kg. Seleccionar una combinación de frascos ampolla de 35 mg y 5 mg de manera que la cantidad total de mg sea igual o mayor que la cantidad de kg de peso corporal del paciente.
- Reconstituir cada frasco ampolla de Fabrazyme® de 35 mg mediante la inyección lenta por la pared interior de cada frasco de 7,2 mL de agua estéril para inyectables, USP. Mezclar suavemente cada frasco ampolla inclinando el recipiente. Cada frasco ampolla contendrá una solución límpida e incolora de 5 mg/mL (la cantidad total extraíble por frasco es de 35 mg ó 7 mL).
- Reconstituir cada frasco ampolla de Fabrazyme® de 5 mg mediante la inyección lenta por la pared interior de cada frasco de 1,1 mL de agua estéril para inyectables, USP. Mezclar suavemente cada frasco ampolla inclinando el recipiente. Cada frasco ampolla contendrá una solución límpida e incolora de 5 mg/mL (la cantidad total extraíble por frasco es de 5 mg ó 1 mL).
- Compruebe visualmente que los frascos ampolla reconstituidos no contengan partículas ni hayan cambiado de color. No usar la solución reconstituida si presenta partículas o si ha cambiado de color.
- 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 3** que figura más adelante. Antes de agregar el volumen de Fabrazyme® reconstituido necesario para la dosis del paciente, extraer de la bolsa de infusión de 500 mL un volumen equivalente de cloruro de sodio inyectable al 0,9 %, USP.

Tabla 3

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 necesario para la dosis del paciente.

Ejemplo: Dosis del paciente = 80 mg
80 mg ÷ 5 mg/mL = 16 mL de Fabrazyme®

Extraer lentamente la solución reconstituida de cada frasco ampolla hasta alcanzar el volumen total necesario para la dosis del paciente. Inyectar la solución de Fabrazyme® reconstituido directamente en la solución de cloruro de sodio. No inyectar en el aire de la bolsa de infusión. Descartar cualquier frasco ampolla que contenga solución reconstituida que no se haya utilizado.

- Administrar suavemente la bolsa de infusión para mezclar la solución; evitar sacudirla o agitarla vigorosamente.
- No administrar Fabrazyme® con otros productos en la misma línea intravenosa.
- Durante la administración, la solución diluida puede filtrarse a través de un filtro en línea de 0,2 μ m que retenga baja cantidad de proteínas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) al principio activo o alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Anafilaxia y Reacciones Alérgicas

Durante las infusiones con Fabrazyme® se han observado reacciones alérgicas severas y reacciones anafilácticas que pondrían en riesgo la vida del paciente. Las reacciones han incluido angioedema (incluyendo hinchazón de la cara, boca y garganta), broncoespasmo, hipotensión, urticaria generalizada, disfgia, sarpullido, disnea, rubor, malestar en el pecho, prurito y congestión nasal. Las intervenciones han incluido resucitación cardiopulmonar, suplemento de oxígeno, fluidos endovenosos, hospitalización y tratamiento con agonistas beta-adrenérgicos por inhalación, epinefrina y corticosteroides endovenosos.

Durante los estudios clínicos y de acuerdo a la experiencia de seguridad pos comercialización, aproximadamente 1% de los pacientes desarrollaron reacciones alérgicas severas o anafilácticas durante la infusión con Fabrazyme®. Si ocurrieran reacciones alérgicas severas o anafilácticas, discontinuar inmediatamente la administración de Fabrazyme® e iniciar el tratamiento de emergencia necesario. Debido a la posibilidad de que ocurran reacciones alérgicas severas, medidas apropiadas de apoyo médico deben encontrarse accesibles fácilmente durante la administración de Fabrazyme®.

Los riesgos y beneficios de la readministración de Fabrazyme® luego de una reacción alérgica o anafiláctica grave, deben considerarse cuidadosamente. En el caso que la decisión sea de readministrar el producto, se debe ejercer cuidado extremo y se debe contar con las medidas apropiadas de apoyo médico (**ver PRECAUCIONES: Inmunogenicidad y reinstauración del tratamiento y ESTUDIOS CLÍNICOS**).

Reacciones a la infusión

En los estudios clínicos con Fabrazyme®, aproximadamente el 50-55% de los pacientes experimenta reacciones a la infusión durante la administración de Fabrazyme®. Algunas de las reacciones fueron severas. Las reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente en los estudios clínicos con Fabrazyme® fueron: escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia. Otras reacciones a la infusión fueron: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, rubor, 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.

La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos fueron tratados previamente con acetaminofeno (paracetamol). En aquellos pacientes que experimenten reacciones a la infusión, se recomienda el tratamiento previo con antipiréticos y antihistamínicos. En algunos pacientes las reacciones asociadas con la infusión se presentaron aún luego de haber recibido pretratamiento con antipiréticos, antihistamínicos y esteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión tienden a disminuir con el uso continuo de Fabrazyme®, pero estas reacciones pueden aún presentarse a pesar del tratamiento prolongado con Fabrazyme®. Si se presenta una reacción asociada con la infusión, se puede disminuir la velocidad de infusión, interrumpir temporalmente la infusión y/o administrar antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides adicionales para mejorar los síntomas. Si ocurrieran reacciones a la infusión severas, se debiera considerar el retiro inmediato de la administración de Fabrazyme®, y debiera iniciarse el tratamiento médico adecuado. Las reacciones severas pueden controlarse con la administración de antihistamínicos, corticosteroides, fluidos endovenosos, y/u oxígeno, de acuerdo a la indicaciones clínicas. Debido a la probabilidad de que se presenten reacciones severas asociadas con la infusión, cuando se administre Fabrazyme® debe disponerse inmediatamente de las medidas adecuadas de apoyo médico. Aquellos pacientes que hayan experimentado reacciones a la infusión debieran tratarse con precaución cuando se re-administre Fabrazyme®.

PRECAUCIONES

Generales

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada pueden presentar deterioro de la función cardíaca; esto puede predisponerlos a un mayor riesgo de complicaciones severas por las reacciones asociadas con la infusión (**ver ADVERTENCIAS: Reacciones a la infusión**). Si se decide administrar Fabrazyme® a pacientes con deterioro de la función cardíaca, es necesario vigilarlos de cerca.

Immunogenicidad y reinstauración del tratamiento

En los estudios clínicos con Fabrazyme®, unos pocos pacientes desarrollaron anticuerpos IgE o presentaron reactividad en la prueba cutánea específica contra Fabrazyme®. De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, 2 suspendieron anticipadamente el tratamiento con Fabrazyme® debido a reacciones recurrentes a la infusión. Durante las infusiones de Fabrazyme® se produjeron 4 reacciones serias a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipertensión y producción de anticuerpos específicos contra Fabrazyme®. Otras reacciones relacionadas con la infusión que se produjeron en más de 1 paciente durante el estudio fueron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito. Los médicos deben considerar realizar el ensayo para anticuerpos IgE (**ver PRECAUCIONES: Pruebas de laboratorio**) en pacientes que presentaron reacciones alérgicas sospechosas y deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento continuo en pacientes con anticuerpos IgE contra Fabrazyme®.

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® (**ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA**). 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 pacientes

Se debe informar a los pacientes que se ha establecido un registro con el fin de comprender mejor la variabilidad y progresión de la enfermedad de Fabry en la población en general y en las mujeres (**ver PRECAUCIONES: Respuestas en mujeres**), y para vigilar y evaluar los efectos del tratamiento con Fabrazyme® a largo plazo. El registro también vigilará los efectos de Fabrazyme® en las mujeres embarazadas y en sus hijos, y determinará si el medicamento se excreta en la leche materna. Se debe alentar a los pacientes a participar y a la vez informarles que su participación es voluntaria y podría implicar un seguimiento a largo plazo. Se puede hallar más información en la página Web www.fabryregistry.com o comunicándose a Genzyme Chile (2)2428 2800 o Genzyme Ecuador (593) 2 2994-300.

Pruebas de laboratorio

No existen en el mercado pruebas para detectar anticuerpos contra Fabrazyme®. Si se justifica realizar la prueba, comuníquese con Genzyme Chile (2)2428 2800.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios que evalúen interacciones medicamentosas.

No se han llevado a cabo estudios del metabolismo in vitro.

Carcinogénesis, mutagénesis e inhibición de la fertilidad

No existen estudios en animales ni en seres humanos que evalúen el potencial carcinogénico o mutagénico de Fabrazyme®. No existen estudios que evalúen el posible efecto de Fabrazyme® sobre la fertilidad en la especie humana.

Embarazo: categoría B

No existen estudios adecuados y bien controlados de uso de Fabrazyme® en mujeres embarazadas.

Se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en ratas con dosis que son hasta 30 veces mayores que la utilizada en seres humanos. Estos estudios no revelaron ningún indicio de deterioro de la fertilidad ni de perjuicio al desarrollo embrionfetal a causa de Fabrazyme®. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en seres humanos, este medicamento debe usarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Debe alentarse a las mujeres en edad fértil a participar en el registro de pacientes con enfermedad de Fabry (**ver PRECAUCIONES: Información para pacientes**). Este registro controlará los efectos de Fabrazyme® en mujeres embarazadas y sus bebés.

Trabajo de Parto y Parto

No hay información de los efectos de Fabrazyme® en el trabajo de parto y el parto. Deberá instarse a las mujeres fértiles a que se inscriban en el registro de pacientes con enfermedad de Fabry.

Mujeres en período de lactancia

No se sabe si Fabrazyme® se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, deben tomarse las precauciones necesarias si se administra Fabrazyme® a una mujer en período de lactancia. Debe alentarse a las mujeres en período de lactancia a participar en el registro de Fabry (**ver PRECAUCIONES: Información para pacientes**).

Respuestas en mujeres

La enfermedad de Fabry es un trastorno genético ligado al cromosoma X. Sin embargo, algunas mujeres heterocigóticas desarrollarán signos y síntomas de la enfermedad de Fabry debido a la variabilidad de la inactivación del cromosoma X dentro de las células.

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 abierto y sin grupo de control se evaluó a dos niñas de 11 años con enfermedad de Fabry (**ver 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, con róluto a la vista, realizado con 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (14 de sexo masculino, 2 de sexo femenino) que tenían de 8 a 16 años en el momento del inicio del tratamiento (**ver ESTUDIOS CLÍNICOS**). 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 incluyeron 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

Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos

Las reacciones adversas más serias al tratamiento con Fabrazyme® que se comunicaron durante los ensayos clínicos fueron reacciones alérgicas y reacciones anafilácticas.

Las reacciones adversas más frecuentes que se informaron con Fabrazyme® son las reacciones asociadas con la infusión, que pueden llegar a ser severas. Las reacciones serias o de más frecuencia (incidencia ≥ 5%) relacionadas con el tratamiento consistieron en uno o más de los siguientes eventos: escalofríos, pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, rubor, cefalea, vómitos, parestesia, fatiga, prurito, dolor en las extremidades, hipertensión, dolor torácico, opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, lumbalgia, palidez, bradicardia, urticaria, hipotensión, edema facial, erupción cutánea y somnolencia (**ver ADVERTENCIAS: Reacciones a la infusión**).

Los casos de somnolencia pueden atribuirse al pretratamiento con antihistamínicos especificado por el protocolo del ensayo clínico. La mayoría de las reacciones relacionadas a la infusión se aliviaron con la disminución de la velocidad de infusión, la interrupción temporal de la infusión, y/o la administración de antipiréticos, antihistamínicos, o esteroides.

Otros eventos adversos serios que se han documentado abarcan: accidente cerebro-vascular, dolor, ataxia, bradicardia, arritmia cardíaca, paro cardíaco, gasto cardíaco disminuido, vértigo, hipoacusia y síndrome nefrótico. Estos eventos adversos también se presentan como manifestaciones de la enfermedad de Fabry; una alteración de la frecuencia o severidad no puede determinarse a partir del bajo número de pacientes estudiado.

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 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 enrolados en uno de los dos estudios pasaron a un estudio de extensión en el que se administró Fabrazyme® con róluto a la vista durante otros 54 meses. Los pacientes recibieron antipiréticos y antihistamínicos antes de las infusiones.

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas y controladas, los porcentajes de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con aquellos observados en estudios clínicos de otro medicamento, y no necesariamente predicen los porcentajes de reacciones adversas que se observan en los pacientes en la práctica clínica.

En la **tabla 4** se enumeran 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 estudios 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 Regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

Categoría de sistema corporal/ término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme® n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	7 (9)	2 (3)
Engrosamiento de la pared ventricular	4 (5)	1 (2)
Trastornos auditivos y del laberinto		
Acúfenos	6 (8)	2 (3)
Hipoacusia	4 (5)	0
Trastornos gastrointestinales		
Odontalgia	5 (6)	2 (3)
Sequedad bucal	3 (4)	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		
Escalofríos	34 (43)	7 (12)
Pirexia	31 (39)	13 (22)
Cansancio	19 (24)	10 (17)
Edema periférico	17 (21)	4 (7)
Dolor	13 (16)	8 (13)
Sensación de frío	9 (11)	1 (2)
Evento adverso	8 (10)	3 (5)
Molestias torácicas	4 (5)	1 (2)
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias superiores	35 (44)	18 (30)
Infección de las vías respiratorias inferiores	14 (18)	4 (7)
Sinusitis	7 (9)	2 (3)
Faringitis	5 (6)	1 (2)
Infección fúngica	4 (5)	0
Infección viral	4 (5)	0
Infección localizada	3 (4)	0
Heridas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		
Dolor durante el procedimiento	20 (25)	12 (20)
Dolor posterior al procedimiento	8 (10)	1 (2)
Excoriación	7 (9)	1 (2)
Caída	5 (6)	2 (3)
Contusión	3 (4)	0
Sensación térmica	3 (4)	0
Estudios		
Creatinina sanguínea alta	7 (9)	3 (5)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor en una extremidad	15 (19)	5 (8)
Lumbalgia	13 (16)	6 (10)
Mialgia	11 (14)	3 (5)
Espasmos musculares	4 (5)	1 (2)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	31 (39)	17 (28)
Parestesia	25 (31)	11 (18)
Mareos	17 (21)	6 (10)
Sensación de quemazón	5 (6)	0
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	5 (6)	2 (3)
Depresión	5 (6)	1 (2)

Categoría de sistema corporal/ término preferente (terminología del MedDRA)	Fabrazyme® n=80 (%)	Placebo n=60 (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	26 (33)	15 (25)
Congestión nasal	15 (19)	9 (15)
Disnea	6 (8)	1 (2)
Congestión de las vías respiratorias	6 (8)	1 (2)
Sibilancias	5 (6)	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Sarpullido	16 (20)	6 (10)
Prurito	8 (10)	3 (5)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	11 (14)	3 (5)
Rubor	4 (5)	0

Los eventos adversos que se observaron en el estudio de fase 1/2 y en el período de tratamiento con róluto a la vista 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 (de 8 a 16 años) fue consistente con el observado en los adultos (**ver PRECAUCIONES: Uso pediátrico**). No se ha evaluado la seguridad de Fabrazyme® en pacientes menores de 8 años.

Immunogenicidad

De 121 pacientes tratados con Fabrazyme® en los estudios clínicos, 95 (79 %) adultos y 11 de 16 (69%) pediátricos (106 de 137, 74% de todos los pacientes) han desarrollado anticuerpos IgG contra Fabrazyme®. La mayoría de pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG lo hacen en los primeros 3 meses de exposición. La seroconversión IgG en pacientes pediátricos estuvo asociada con un vida media prolongada de concentraciones de Fabrazyme®, fenómeno raramente observado en pacientes adultos (**ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Farmacocinética; PRECAUCIONES: Uso Pediátrico**).

Una posible causa de esta prolongación corresponde probablemente a la capacidad de los anticuerpos de actuar potencialmente como “portadores” de sus antígenos. 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 los anticuerpos IgG contra Fabrazyme® de 15 pacientes que presentaron títulos elevados (> 12.800) y se estudió en ellos la inhibición de la actividad enzimática in vitro. En las condiciones de este ensayo, la mayoría de estos 15 pacientes mostró una inhibición de la actividad enzimática in vitro que osciló entre el 21 y el 74 % en uno o más momentos de evaluación durante el estudio. No se ha realizado ninguna evaluación de la inhibición de la captación de enzima por las células. No se observó un patrón general de la reactividad de cada paciente con el tiempo. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos fijadores y/o inhibidores contra Fabrazyme®.

En los pacientes que se siguieron controlando en el estudio de extensión con róluto a la vista, la disminución de la GL-3 en el plasma y de las inclusiones de GL-3 en los capilares superficiales de la piel se mantuvo luego de la formación de anticuerpos.

Como con toda proteína terapéutica, existe la posibilidad de desarrollo de inmunogenicidad. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados fueron positivos en las pruebas de ELISA y radioinmuno precipitación para la detección de anticuerpos contra Fabrazyme®. Estos resultados dependen en gran escala de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia de anticuerpos que se observa en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, tales como el manejo de la muestra, el momento escogido para la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Fabrazyme® con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede inducir a errores.

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® (**ver ESTUDIOS CLÍNICOS: POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN; PRECAUCIONES: Inmunogenicidad y reinstauración del tratamiento**).

Experiencia Postcomercialización

Durante la experiencia post comercialización con agalsidasa beta, se informaron reacciones relacionadas a la infusión severas, algunas de las cuales llegaron a presentar riesgo de muerte, incluyendo anafilaxis (**ver ADVERTENCIAS**). Las reacciones incluyeron angioedema localizado (incluyendo hinchazón auricular, hinchazón de los ojos, disfgagia, hinchazón de los labios, edema, edema faríngeo, hinchazón de la cara y la lengua), urticaria generalizada, broncoespasmo e hipotensión.

Además de aquellas reacciones adversas listadas en la sección **Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos**, las siguientes reacciones adversas han sido informadas durante el período de uso postcomercialización para agalsidasa beta: artralgia, astenia, eritema, hiperhidrosis, reacciones en el sitio de infusión, aumento de lacrimación , vasculitis leucocitoclastica, linfadenopatía, hipoestesia oral, hipoestesia, palpitaciones, rinorrea y disminución en la saturación de oxígeno/hipoxia. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño indefinido, no es siempre posible estimar su frecuencia en forma fidedigna o establecer una relación causal a la exposición con el medicamento.

SOBREDOSIS

No se han informado sobredosis con Fabrazyme®. En los ensayos clínicos, los pacientes recibieron dosis de hasta 3 mg/kg de peso corporal. Las reacciones adversas sufridas por pacientes que recibieron tratamiento de 3mg/kg fueron similares a las reacciones adversas sufridas por los pacientes que recibieron tratamiento de 1mg/kg.

Condiciones especiales de conservación

Conservar Fabrazyme® refrigerado entre 2°C a 8°C. **NO USAR** Fabrazyme® después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

Las soluciones de Fabrazyme® reconstituido y diluido deben usarse inmediatamente. Este producto no contiene conservantes. Si el uso inmediato no fuese posible, la solución reconstituida y diluida puede conservarse entre 2°C a 8°C hasta 24 horas.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Contenido y composición del envase

Fabrazyme® se suministra como un taco o polvo liofilizado, de color blanco a blanquecino, apirógeno y estéril. Fabrazyme® 35 mg se suministra en frascos ampolla de vidrio transparente Tipo I de 20 mL para un solo uso. El cierre consta de un tapón de butilo siliconado y un precinto de aluminio con una cubierta rebatible de plástico de color púrpura.

Fabrazyme® 5 mg se suministra en frascos ampolla de vidrio transparente Tipo I de 5 mL para un solo uso. El cierre consta de un tapón de butilo siliconado y un precinto de aluminio con una cubierta rebatible de plástico de color gris.

Manténgase fuera del alcance de los niños

Fabrazyme y Genzyme son marcas registradas de Genzyme Corporation.



Fabricado por Genzyme Ireland Limited, Ida Industrial Park, Old Killeaden Road, Waterford, Irlanda.

Envasado por Genzyme Corporation, Northborough, MA 01532, EEUU

Medicamento Biotecnológico. Medicamento Innovador.

Presentación comercial: Caja x 1 vial.

920491

sanofi 11 Forbes Road, Northborough, MA 01532	ARTWORK SPECIFICATION BOX		Use PMS Colors		
	Description: Insert, Fabrazyme 35mg, Ecuador		Colors for Print: Colors NOT for Print:		
	QCRM Attributes		 Black  F.P.O.		
	Item No.:	920491			
	Flat Size:	12" x 10+1/2" +/- 1/16"			
	Folded Size:	4" x 7/8" +/- 1/8"			
	Barcode #1:	Data Matrix: 920491			
	QCRM Special Attributes				
			Package Engineering Information		
			Artwork Created:	N/A	
			Revision:	N/A	
			Die Line:	N/A	
		Graphic Designer:	George Dias		

920491 - Leaflet FABRAZYME 35MG INFPO VL1 M36 EC

Plant: NORTHBOROUGH PHARMA
Packaging material code: 920491
Packaging material name: Leaflet FABRAZYME 35MG INFPO
VL1 M36 EC
Second packaging material code:
VISTAlink folder number: 4300369
VISTAlink PDF version: 1

This artwork pdf has been approved by the following people who electronically signed their respective step(s) within the VISTAlink system, following the Sanofi group guidelines.

Reason for artwork pdf approval	Electronically signed by	Date
Plant final technical validation	Peter DeMers (Northborough Packaging Engineering team)	21/08/2024 20:37:02
Market regulatory validation	Janneth Mena (Ecuador regulatory team)	21/08/2024 20:58:08
Plant quality validation	Tom Stomski (Northborough Quality Assurance team)	26/08/2024 15:57:20
Plant ready to print	Richard Mason (Northborough Packaging Engineering team)	26/08/2024 16:14:01