

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FABRAZYME[®]
AGALSIDASA BETA
LIOFILIZADO PARA PERFUSION INTRAVENOSA

1. DESCRIPCIÓN

1.1 PORCIONES ACTIVAS/INGREDIENTES ACTIVOS

Nombre Propietario: Fabrazyme[®]

Nombre genérico u oficial (INN/USAN): agalsidasa beta

Nombre Químico: alfa-galactosidasa A recombinante humana, r-hαGAL

Basado en la secuencia de aminoácidos, la fórmula molecular es: C2029H3080N544O587S27.

Fabrazyme (agalsidasa beta) es una enzima recombinante humana α-galactosidasa A con la misma secuencia de aminoácidos como la enzima nativa. La agalsidasa beta purificada es una glicoproteína homodimérica con un peso molecular de aproximadamente 100 kD. La proteína Madura está constituida por dos subunidades de 398 aminoácidos (aproximadamente 51 kD), cada una de las cuales contiene tres N unidos a sitios de glicosilación. La agalsidasa beta se produce mediante tecnología de ADN recombinante en una línea de células de ovario de hámster chino (CHO), una metodología que se ha usado por varios productos aprobados a través de los últimos quince años. La proteína se purifica por un proceso de columna de cromatografía que incluye medidas para inactivar y remover virus potenciales, produciéndose una enzima activa, altamente purificada.

1.2 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA

Grupo farmacoterapéutico: Productos para el tracto alimentario y metabolismo - enzima.

Código ATC: A16AB04 agalsidasa beta.

1.3 FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para perfusión.

1.4 COMPOSICIÓN

Fabrazyme (agalsidasa beta). Polvo liofilizado para reconstituir con Agua Estéril para Inyección.

Frasco ampolla de 35 mg

El ingrediente activo es agalsidasa beta. Cada frasco ampolla de 35 mg contiene 37 mg de agalsidasa beta con una dosis extraíble de 35 mg después de la reconstitución.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg

Frasco ampolla de 5 mg

El ingrediente activo es agalsidasa beta. Cada frasco ampolla de 5 mg contiene ~~5,5~~ **5,5** mg de agalsidasa beta con una dosis extraíble de 5 mg después de la reconstitución.

Excipientes:

	Frasco ampolla de 35 mg	Frasco ampolla de 5 mg
Manitol	222 mg	<u>33,0</u> mg
Fosfato de sodio monobásico, monohidrato	<u>20,4</u> mg	<u>3,0</u> mg
Fosfato de sodio dibásico, heptahidrato	<u>59,2</u> mg	<u>8,8</u> mg

1.5 NATURALEZA Y CONTENIDOS DEL ENVASE

Fabrazyme se suministra como una torta o polvo liofilizado estéril, no pirogénico, blanco a blanquecino. Fabrazyme se suministra en frascos ampolla (35 mg) de vidrio transparente Tipo I de 20 mL o frascos ampolla (5 mg) 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 (Fabrazyme 5 mg) o púrpura (Fabrazyme 35 mg).

Tamaño del envase: 1 frasco ampolla por caja.

Frasco ampolla de 35 mg

Cada frasco ampolla de 35 mg de Fabrazyme[®] 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 heptahidrato. Se pueden extraer 35 mg (7 mL) del frasco ampolla.

Frasco ampolla de 5 mg

Cada frasco ampolla de 5 mg de Fabrazyme[®] contiene **5,5** mg de agalsidasa beta, así como **33,0** mg de manitol, **3,0** mg de fosfato de sodio monobásico monohidrato y **8,8** mg de fosfato de sodio dibásico heptahidrato. Se pueden extraer 5 mg (1 mL) del frasco ampolla.

2. INDICACIONES

Fabrazyme está indicado como terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (déficit de α -galactosidasa A).

Fabrazyme está indicado en adultos, adolescentes y niños de 8 años o mayores.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg

Fabrazyme[®] reduce los depósitos de globotriaosilceramida (GL-3) en el endotelio capilar del riñón y en otros tipos determinados de células.

3. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

3.1 GENERAL

La dosis recomendada de Fabrazyme es de 1 mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada 2 semanas por perfusión intravenosa.

La velocidad inicial de perfusión no debe ser mayor a 0,25 mg/min (15 mg/hora) para minimizar la potencial ocurrencia de reacciones asociadas a la perfusión. Si se presentan reacciones asociadas con la perfusión puede disminuirse la velocidad de perfusión. Después que se establece la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente en incrementos de **0.05 a 0.08** mg/min (incrementos de 3 a 5 mg/h) en cada perfusión posterior. Para los que pesen ≥ 30 kg, la duración de la perfusión no debe ser inferior a ~~4.5~~ **1.5** horas (basado en la tolerancia del paciente).

Se puede considerar la perfusión de Fabrazyme en casa para los pacientes que están tolerando bien sus infusiones. La decisión de cambiar al paciente a perfusión en casa se debe realizar después de la evaluación y recomendación del médico tratante. Los pacientes que presentan eventos adversos durante la perfusión en casa necesitan **detener el proceso de perfusión** inmediatamente y buscar la atención de un profesional de la salud. Puede ser necesario que las siguientes infusiones ocurran en una instalación clínica. La dosis y la velocidad de perfusión deben permanecer constantes en casa y no ser cambiadas sin la supervisión de un profesional de la salud.

3.2 POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fabrazyme en pacientes mayores de 65 años, por lo que actualmente no se puede recomendar un régimen de dosificación en estos pacientes.

Población pediátrica

No se han realizado estudios en niños de 0 a 7 años de edad, por lo que actualmente no se puede recomendar un régimen de dosificación en pacientes en este grupo de edad pediátrica, ya que la seguridad y eficacia aún no se han establecido. No es necesario ajustar la dosis en niños de 8 a 16 años.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg**

3.3 ADMINISTRACIÓN

Perfusión intravenosa (IV).

4. CONTRAINDICACIONES

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

5. ADVERTENCIAS y 6. PRECAUCIONES

Como con cualquier producto con proteínas administrado intravenosamente, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos a la proteína y reacciones inmuno-mediadas son posibles. La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG a Fabrazyme®. Los pacientes con anticuerpos a r-hαGAL tienen un mayor riesgo de reacciones asociadas a la perfusión (Ver Reacciones Adversas, Sección 11).

Los pacientes tratados con Fabrazyme pueden desarrollar reacciones asociadas a la perfusión, la mayoría de las cuales son leves a moderadas en intensidad. Si ocurre una reacción asociada a la perfusión durante una perfusión con Fabrazyme, el disminuir la velocidad de perfusión, suspender temporalmente la perfusión y/o la administración de antipiréticos, antihistamínicos, y/o esteroides pueden mejorar los síntomas. Si ocurren reacciones alérgicas severas o anafilactoideas, se debe discontinuar inmediatamente la administración de Fabrazyme y proporcionar los estándares médicos actuales para tratamiento de emergencia. Los riesgos y beneficios de la re-administración de Fabrazyme después de una hipersensibilidad severa o reacción anafilactoidea deben ser considerados.

Los pacientes que han tenido un test de piel positivo o que han testeado positivo para anticuerpos IgE a r-hαGAL han sido exitosamente re-expuestos a Fabrazyme. La administración inicial de re-exposición debe ser a una dosis baja y a una velocidad de perfusión menor (1/2 de la dosis terapéutica (~~0.5~~ **0.5** mg/kg) a 1/25 del estándar inicial de velocidad recomendada (~~0.04~~ **0.01** mg/min)). Una vez el paciente tolere la perfusión, la dosis se puede aumentar para alcanzar la dosis terapéutica de 1 mg/kg y la velocidad de perfusión se puede aumentar titulando lentamente hacia arriba, de acuerdo a tolerancia.

Se sugiere que los pacientes sean monitoreados periódicamente para formación de anticuerpos IgG.

7. INTERACCIONES

Fármaco/Fármaco

Estudios formales de interacción fármaco/fármaco no se han realizado.

Estudios de metabolismo in vitro no se han realizado.

Fármaco/Alimento

Interacciones con alimentos y bebidas son improbables. Estudios formales de interacción fármaco/alimento no se han realizado.

Fármaco/Tests de Laboratorio

No especificado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg**

8. EMBARAZO

Estudios de reproducción se han realizado en ratas en dosis de hasta 10mg/kg/día en el estudio de fertilidad y 30 mg/kg/día en el estudio de desarrollo embrio-fetal. Estos estudios no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto debido a Fabrazyme. Existen, sin embargo, estudios no adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictores de respuesta humana, este fármaco debe ser usado durante el embarazo sólo si claramente es necesario.

No se han realizado estudios de toxicidad perinatal.

Trabajo de Parto y Parto: no especificado.

9. LACTANCIA

No se conoce si Fabrazyme se secreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos son secretados en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administra Fabrazyme a una mujer en lactancia.

10. CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS O REALIZAR OTRAS TAREAS DE RIESGO

No se han realizado estudios con Fabrazyme sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas pesadas.

11. REACCIONES ADVERSAS

La Tabla 1 presenta la incidencia de reacciones adversas a medicamentos, relacionadas con Fabrazyme, en un total de 168 pacientes tratados con Fabrazyme en la Extensión del estudio Fase 1/2, la Extensión Abierta/Doble Ciego de los estudios Fase 3, la Extensión Abierta/Doble Ciego de los estudios Fase 4 y el estudio Pediátrico Fase 2 para un mínimo de una perfusión a un máximo de 5 años.

Los términos de los eventos adversos se listan por el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)) Sistema Órgano Clase y frecuencia. La mayoría de estos eventos adversos relacionados con el producto fueron evaluados como leves o moderados en intensidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg

Tabla 1: Incidencia de Reacciones Adversas a Medicamentos en Tratamiento con Fabrazyme en los Estudios de Extensión Fase 1/2, Fase 3 Doble-Ciego, Extensión Fase 3, Fase 4 Doble-Ciego, Extensión Fase 4 y Fase 2 Pediátrico

Sistema Órgano Clase	≥10% de los Pacientes	≥5% y hasta 10% de los Pacientes	≥1% y hasta 5% de los Pacientes^a
Trastornos Cardíacos		taquicardia	palpitaciones
Trastornos Oculares			aumento del lagrimeo
Trastornos Gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Dolor abdominal	Dolor abdominal superior, molestias abdominales, molestias estomacales, hipoestesia oral
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Calofríos, pirexia, sensación de frío	Fatiga, molestias en el pecho, sensación de calor	Edema periférico, dolor, astenia, dolor en el pecho, edema facial, hipertermia
Investigaciones		Aumento de la presión sanguínea, aumento de la temperatura corporal	Aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión sanguínea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor en la extremidad	Mialgia, dolor lumbar, espasmos musculares, artralgia, tirantez muscular, rigidez musculoesquelética
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, parestesia	Mareos, somnolencia	Hipoestesia, sensación de ardor, letargia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Disnea, congestión nasal	Molestias en la garganta, sibilancias, tos, exacerbación de la disnea
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Prurito, urticaria	Rash, eritema, prurito generalizado, edema angioneurótico, inflamación de la cara
Trastornos vasculares		bochornos	Hipertensión, palidez; hipotensión, bochornos

Referencia: TAERELEVF.SAS

^a Para el propósito de esta tabla, ≥1% se define como eventos que ocurren en 2 o más pacientes.

La Tabla 2 presenta la incidencia de reacciones adversas a medicamentos, relacionadas con Fabrazyme, en un total de 181 pacientes únicos tratados con Fabrazyme en el estudio Fase 2 de Japón, la Extensión del estudio Fase 1/2, la Extensión Abierta/Doble Ciego de los estudios Fase 3, la Extensión Abierta/Doble Ciego de los estudios Fase 4 y el estudio Pediátrico Fase 2 para un mínimo de una perfusión a un máximo de 5 años. Los términos de los eventos adversos se listan por el MedDRA Sistema Órgano Clase y frecuencia. La mayoría de estos eventos adversos relacionados con el producto fueron evaluados como leves o moderados en intensidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg

Tabla 2: Incidencia de Reacciones Adversas a Medicamentos en Tratamiento con Fabrazyme en los Estudios Fase 2 de Japón, de Extensión Fase 1/2, Fase 3 Doble-Ciego, Extensión Fase 3, Fase 4 Doble-Ciego, Extensión Fase 4 y Fase 2 Pediátrico

Sistema Órgano Clase	≥10% de los Pacientes	≥5% y hasta 10% de los Pacientes	≥1% y hasta 5% de los Pacientes^a
Trastornos Cardíacos		taquicardia	palpitaciones
Trastornos Oculares			aumento del lagrimeo
Trastornos Gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Dolor abdominal	Dolor abdominal superior, molestias abdominales, molestias estomacales, hipoestesia oral
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Calofríos, pirexia, sensación de frío	Fatiga, molestias en el pecho, sensación de calor	Edema periférico, dolor, astenia, dolor en el pecho, malestar general, edema facial, hipertermia
Investigaciones		Aumento de la presión sanguínea, aumento de la temperatura corporal	Aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión sanguínea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor en la extremidad	Mialgia, dolor lumbar, espasmos musculares, artralgia, tirantez muscular, rigidez musculoesquelética
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, parestesia	Mareos, somnolencia	Hipoestesia, sensación de ardor, letargia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Disnea	Congestión nasal, molestias en la garganta, sibilancias, tos, exacerbación de la disnea
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Prurito, urticaria	Rash, eritema, prurito generalizado, edema angioneurótico, inflamación de la cara
Trastornos vasculares		bochornos	Hipertensión, palidez; hipotensión, bochornos

Referencia: TAEREL.SAS

^a Para el propósito de esta tabla, ≥1% se define como eventos que ocurren en 2 o más pacientes.

La ocurrencia de somnolencia se puede atribuir a lo especificado en el estudio clínico de pre-tratamiento con antihistamínicos.

El perfil de seguridad del tratamiento con Fabrazyme en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos.

Las reacciones asociadas a la perfusión (IARs) (definidas como eventos adversos relacionados con el producto que ocurrieron el mismo día de la perfusión) fueron los eventos adversos relacionados más frecuentemente reportados en los estudios de Extensión Fase 1/2, Doble Ciego Fase 3, Extensión Fase 3, Doble Ciego Fase 4, Extensión Fase 4 y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg

Pediátrico Fase 2. Estas IARs incluyeron eventos de calofríos, fiebre (pirexia/aumento de la temperatura corporal/hipertermia), sensación de cambio de temperatura (sensación de frío/sensación de calor), náuseas, vómitos, hipertensión (aumento de la presión sanguínea), bochornos (bochornos), parestesia (sensación de ardor), fatiga (letargia/malestar general/astenia), dolor (dolor en la extremidad), cefalea, prurito (prurito generalizado), dolor de pecho (molestias en el pecho), urticaria, disnea (aumento de la disnea), mareos, palidez, somnolencia y taquicardia.

Similarmente, cuando se combinan los datos de seguridad del Fase 2 de Japón con los estudios de Extensión Fase 1/2, Doble Ciego Fase 3, Extensión Fase 3, Doble Ciego Fase 4, Extensión Fase 4 y Pediátrico Fase 2, las IARs fueron los eventos adversos relacionados con el producto más frecuentemente reportados. Estas IARs incluyeron eventos de calofríos, fiebre (pirexia/aumento de la temperatura corporal/hipertermia), sensación de cambio de temperatura (sensación de frío/sensación de calor), hipertensión (aumento de la presión sanguínea), náuseas, vómitos, bochornos (bochornos), parestesia (sensación de ardor), fatiga (letargia/malestar general/astenia), dolor (dolor en la extremidad), cefalea, dolor de pecho (molestias en el pecho) y prurito (prurito generalizado), urticaria, disnea (aumento de la disnea), mareos, somnolencia y taquicardia.

En la mayoría de los pacientes, los eventos adversos asociados con las perfusiones de Fabrazyme han sido manejadas exitosamente usando prácticas médicas estándar, tales como reducción en la velocidad de perfusión y/o pre-medicación con, o administración adicional de, medicamentos anti-inflamatorios no-esteroidales, antipiréticos, antihistamínicos y/o corticoides.

Actualmente los datos disponibles demuestran que el número total de pacientes tratados con Fabrazyme que presentaron cualquier evento adverso relacionado el mismo día de la perfusión han disminuido a través del tiempo.

La mayoría de estos IARs se piensa que están asociados con la formación de anticuerpos IgG y/o activación de complemento. La mayoría de los pacientes desarrollaron anticuerpos IgG contra r-hαGAL, lo cual no se espera (Ver Advertencias, Sección 5). La media del tiempo para seroconversión estuvo dentro de 3 meses de la primera perfusión con Fabrazyme. La mayoría de los pacientes seropositivos en los estudios clínicos presentaron ya sea títulos bajos consistentemente o títulos en declinación a través del tiempo: respondedores bajos (el valor del título más alto fue ≤ 800), tolerantes (anticuerpos no detectables por radioinmunoprecipitación [RIP]), o tendencia descendente (basado en una reducción ≥ 4 -veces en el título desde la medida peak a la última medición). No hubo evidencia de que la seroconversión de IgG tuviera algún impacto sobre la eficacia de Fabrazyme.

11.2 EXPERIENCIA POST-COMERCIALIZACIÓN

Durante el período post-comercialización, el perfil de reacción adversa al medicamento generalmente fue similar al observado durante los estudios clínicos. Las reacciones adversas al medicamento observadas durante el período post-comercialización incluyeron: sensación de calor y frío, malestar general, dolor musculoesquelético, edema, rinitis, rinorrea y disminución de la saturación de oxígeno/hipoxia. Reacción en el sitio de perfusión se observó y no fue no esperado dada la vía de administración. Un paciente reportó un evento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg

de vasculitis leucocitoclástica. Se ha reportado un caso de glomerulonefritis membranosa.

Un pequeño número de pacientes ha presentado reacciones anafilactoideas las que en algunos casos se consideraron potencialmente fatales. Los signos y síntomas de posibles reacciones anafilactoideas han incluido eventos de angioedema localizado, urticaria generalizada, broncoespasmo e hipotensión. (Ver Advertencias, Sección 5)

12. SOBREDOSIS

No ha~~n~~ habido reportes de sobredosis con Fabrazyme[®]. En estudios clínicos, los pacientes han recibido dosis de hasta 3.0 mg/kg peso corporal.

13. INTERFERENCIAS CON TESTS DE LABORATORIOS Y DIAGNÓSTICOS

No especificado.

14. ABUSO Y DEPENDENCIA

No ha~~n~~ habido reportes de pacientes con abuso o dependencia de Fabrazyme[®].

15. FARMACODINÁMICA

15.1 MODO DE ACCIÓN/CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS

La enfermedad de Fabry se caracteriza por la deficiencia de α -galactosidasa A, una hidrolasa lisosomal que cataliza la hidrólisis de glicoesfingolípidos, en particular globotriaosilceramida (GL-3), al terminal galactosa y ceramida dihexósido. La actividad reducida o ausente de α -galactosidasa produce acumulación de GL-3 en muchos tipos celulares, incluyendo células endoteliales y parenquimatosas.

El fundamento para la terapia de reemplazo enzimático es restaurar a un nivel de actividad enzimática suficiente para hidrolizar el sustrato acumulado. Después de la perfusión intravenosa, Fabrazyme[®] se remueve rápidamente de la circulación y es captada por las células endoteliales vasculares y parenquimatosas en los lisosomas, probablemente a través de receptores de manosa 6 fosfato, manosa y asialoglicoproteínas.

15.2 EFICACIA CLÍNICA/ESTUDIOS CLÍNICOS

Además de la seguridad, la eficacia de Fabrazyme[®] se ha evaluado en ocho estudios clínicos (Fase 1/2, Extensión Fase 1/2, Doble Ciego Fase 3, Extensión Fase 3, Fase 2 en Japón, Doble Ciego Fase 4, Extensión Fase 4 y Fase 2 Pediátrico) involucrando un total de 184 pacientes únicos.

La eficacia de Fabrazyme se evaluó en un estudio de búsqueda de dosis de 15 pacientes evaluados en cinco regímenes de dosificación: 0,3; 1,0 y 3,0 mg/kg cada dos semanas y 1,0 o 3,0 mg/kg cada dos días. La administración de Fabrazyme alcanzó reducciones rápidas y marcadas en GL-3 en el plasma y tejidos, observado bioquímica e histológicamente por microscopía de luz y electrones en dosis de 0,3; 1,0 y 3,0 mg/kg. Los pacientes reportaron disminución del dolor, aumento de la capacidad para transpirar y mejoría de la calidad de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg

vida. La dosis de 1,0 mg/kg cada dos semanas demostró el perfil de seguridad y eficacia más favorable al final de este estudio de búsqueda de dosis.

Catorce pacientes que participaron en el estudio de búsqueda de dosis se reclutaron en un estudio de extensión abierto de Fabrazyme para recibir 1,0 mg/kg cada dos semanas.

La eficacia de Fabrazyme se evaluó más a fondo en un estudio fase 3 randomizado, doble-ciego, placebo-controlado de 58 pacientes con Fabry (56 hombres y 2 mujeres). Los pacientes recibieron ya sea 1,0 mg/kg de Fabrazyme o placebo cada 2 semanas por cinco meses (20 semanas). El objetivo de eficacia primaria fue el aclaramiento de las inclusiones de GL-3 en las células endoteliales de los capilares intersticiales renales. Un puntaje de inclusión de GL-3 de 0 (normal o cercano a lo normal) se alcanzó en 20 de 29 (69%) pacientes tratados con Fabrazyme comparado a 0 de 29 tratados con placebo ($p < 0.001$). Reducciones similares en GL-3 se observaron en el endotelio capilar del corazón y piel (Tabla 3).

Todos los 58 pacientes en el estudio fase 3 randomizado participaron en un estudio de extensión abierta fase 3 de Fabrazyme a 1,0 mg/kg cada dos semanas el cual continuó por un adicional de 54 meses. Al final de los seis meses de tratamiento abierto, la mayoría de los pacientes alcanzó un puntaje de inclusión de GL-3 de 0 en el endotelio del capilar intersticial renal (Tabla 3). El GL-3 fue disminuyendo a niveles normales o cercanos a lo normal en las células mesangiales, endotelio glomerular, células intersticiales y endotelio no-capilar. El depósito de GL-3 todavía estaba presente en las células vasculares del músculo liso, epitelio tubular y podocitos, en niveles variables de reducción. A los 54 meses, un puntaje de cero se alcanzó en el endotelio capilar, células mesangiales, endotelio glomerular, endotelio no-capilar y túbulos retorcidos distales (epitelio tubular) para todos los pacientes testeados.

Tabla 3: Reducción de Inclusiones de GL-3 a Niveles Normales o Cercanos a lo Normal (Puntaje 0) en el Endotelio Capilar del Riñón, Corazón y Piel

	Estudio Placebo-Controlado de 5 Meses (AGAL-1-002-98)		Estudio de Extensión Abierta de 6 Meses (AGAL-005-99)		Estudio de Extensión Abierta de 54 Meses (AGAL-005-99)
	Placebo (n=29)	Fabrazyme (n=29)	Placebo/Fabrazyme (n=29)*	Fabrazyme/Fabrazyme (n=29)*	Todos los Pacientes*
Riñón	0/29	20/29	24/24	23/25	8/8**
Corazón	1/29	21/29	13/18	19/22	6/8**
Piel	1/29	29/29	25/26	26/27	31/36

* Resultados reportados donde las biopsias estaban disponibles.

** Biopsias en el punto de tiempo 54-meses eran opcionales en el estudio AGAL-005-99.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

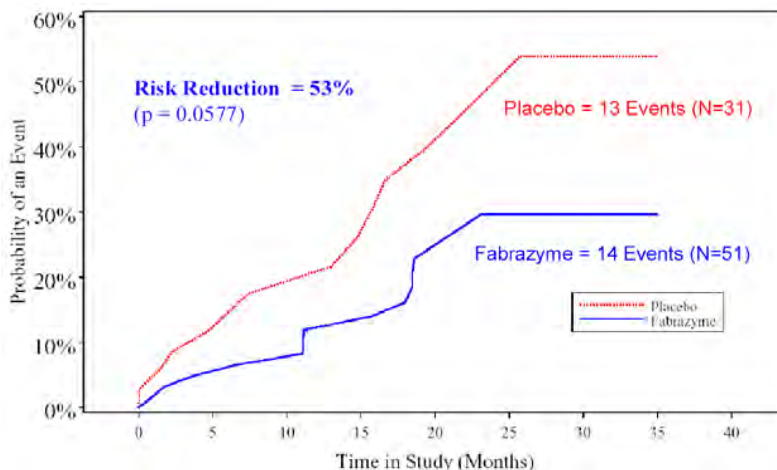
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg

La función renal medida por tasa de filtración glomerular estimada y creatinina sérica permaneció estable y normal en la mayoría de los pacientes por hasta 54 meses. Sin embargo, el efecto del tratamiento con Fabrazyme sobre la función renal estuvo limitado en algunos pacientes con enfermedad renal avanzada. La media de los niveles plasmáticos de GL-3 mostró una rápida disminución y retorno a niveles normales (ej., $\leq 7,03 \mu\text{g/mL}$) dentro de los 6 meses (ej., primer punto de tiempo testeado) de tratamiento con Fabrazyme. Importante, la media de los niveles plasmáticos de GL-3 permaneció normal hasta el Mes 54.

La eficacia de Fabrazyme también se evaluó en un estudio abierto fase 2 de 13 pacientes japoneses que fueron tratados con 1 mg/kg de Fabrazyme cada dos semanas por 20 semanas. Los resultados del estudio fase 2 Japonés fueron similares a los resultados del estudio fase 3 doble-ciego.

La eficacia clínica de Fabrazyme se evaluó en un estudio randomizado (2:1), fase 4 doble-ciego, placebo-controlado de 82 pacientes con Fabry (72 hombres y 10 mujeres). Los pacientes recibieron ya sea 1.0 mg/kg de Fabrazyme® o placebo cada dos semanas por hasta un máximo de 35 meses. El objetivo de eficacia primaria fue el tiempo a la progresión clínicamente significativa de los objetivos compuestos de enfermedad renal, cardíaca y cerebrovascular y/o muerte y se evaluó por un test log-rank comparando los grupos de tratamiento con Fabrazyme y placebo. Entre los 82 pacientes reclutados, 13 pacientes (42%) en el grupo placebo y 14 pacientes (27%) en el grupo Fabrazyme cumplieron los objetivos clínicos pre-definidos (progresión de los síntomas clínicos). Para corregir un desbalance en la proteinuria basal entre los grupos Fabrazyme y placebo, se realizó un modelo de riesgo proporcional de Cox con el grupo tratamiento y proteinuria basal como covariadas en el modelo. Este análisis demostró una reducción del riesgo de 53% para la población con intención de tratar (ITT) (Índice de Riesgo 0,47; 95% C.I. 0,21; 1,03, $p = 0,0577$) (ver Figura 1). En la población por protocolo (PP) ($n=74$), Fabrazyme demostró un 61% de reducción del riesgo (Índice de Riesgo 0,39; 95% C.I. 0,16; 0,93; $p = 0.0341$).

Figura 1: Proteinuria - Índice-Ajustado Pronóstico de Probabilidad de un Objetivo Primario: Población con Intención de Tratar



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg

Los resultados de este estudio demuestran que la terapia con Fabrazyme administrada a 1mg/kg enlentece la velocidad de progresión clínica en la enfermedad de Fabry manifestado por resultados renales, cardíacos y cerebrovasculares. Un total de 67 pacientes que participaron en el estudio fase 4 doble-ciego se reclutaron en un estudio de extensión abierto de Fabrazyme para recibir 1.0 mg/kg cada dos semanas por un adicional de 18 meses. Mientras el beneficio se demostró en pacientes con variada severidad de enfermedad, en la mayoría se observó un beneficio pronunciado entre los pacientes que tenían enfermedad renal menos severa en el estado basal.

La eficacia de Fabrazyme® se evaluó en un estudio multinacional, multicéntrico, no controlado, abierto fase 2 en 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (14 hombres, 2 mujeres) que tenían 8 a 16 años de edad al primer tratamiento. Todos los pacientes recibieron Fabrazyme 1 mg/kg cada 2 semanas por hasta 48 semanas. En el estado basal, todos los 14 hombres tenían niveles elevados de GL-3 plasmático (ej., >7,03 µg/mL), mientras que las dos pacientes mujeres tenían niveles normales de GL-3 plasmático. Doce de los 14 pacientes hombres, y ninguna paciente mujer, tuvo inclusiones de GL-3 (moderado o severo) observado en el endotelio capilar de las biopsias de piel en el estado basal. En las Semanas 24 y 48 de tratamiento, todos los 14 hombres tenían GL-3 plasmático dentro de rangos normales. Los 12 pacientes hombres con inclusiones de GL-3 en el endotelio capilar en el estado basal alcanzaron puntajes de inclusión de 0 en las Semanas 24 y 48 de tratamiento. Los niveles plasmáticos de GL-3 de las dos pacientes mujeres permanecieron normales a través del estudio.

16. FARMACOCINÉTICA

Los perfiles plasmáticos de Fabrazyme se estudiaron a 0,3; 1.0 y 3.0 mg/kg en 15 pacientes adultos con enfermedad de Fabry. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_{∞}) y el aclaramiento no aumentó proporcionalmente con el incremento de las dosis, demostrando que la enzima sigue la farmacocinética no-lineal. La vida media terminal fue dosis independiente con un rango de 45-102 minutos.

La farmacocinética de Fabrazyme se evaluó en 11 pacientes adultos con Fabry en Europa. Después de una perfusión intravenosa de 1 mg/kg de Fabrazyme sobre un período promedio de 280-300 minutos, la media de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) varió desde 2,09 a 3,49 µg/mL. La media de AUC_{∞} varió desde 372 a 784 µg/mL·min. La media del volumen de distribución (V_z) fue 0,23-0,49 L/kg y la media del volumen de distribución en estado estable (V_{ss}) fue 0,12 a 0,57 L/kg. La media del aclaramiento plasmático varió desde 1,75 a 4,87 mL/min/kg y la media de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) varió desde 82,3 a 119 minutos.

La farmacocinética de Fabrazyme también se evaluó en 13 pacientes con Fabry en Japón. Los resultados de estas evaluaciones muestran que la farmacocinética de Fabrazyme es comparable en pacientes con Fabry caucásicos y japoneses.

En un estudio fase 2, en 15 pacientes pediátricos con Fabry (variando desde 8 a 16 años de edad y pesando entre 27.1 a 64.9 kg) que se dosificaron con 1.0 mg/kg cada 14 días, la farmacocinética de Fabrazyme no fue dependiente del peso. Después de la administración de una dosis única, el aclaramiento basal fue 77 mL/min con un volumen de distribución en estado estable (V_{ss}) de 2,6 L; la vida media fue 55 minutos. Después de la seroconversión de IgG, el aclaramiento disminuyó a 35 mL/min, el V_{ss} aumentó a 5,4L, y la vida media

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg

aumentó a 240 minutos. El efecto neto de estos cambios después de la seroconversión de IgG fue un aumento en la exposición de 2 a 3-veces basado en el AUC y Cmax. Como resultado, las concentraciones de Fabrazyme estuvieron cerca de 5-veces más altas después de la seroconversión de IgG, sin ningún impacto detectable sobre la eficacia (aclaramiento de GL-3). La variabilidad entre sujetos fue moderada: 37% para CL y 26% para Vss.

17. DATOS DE SEGURIDAD NO-CLÍNICOS

Los estudios de toxicología se realizaron en ratas Sprague-Dawley, perros beagle y monos cynomolgus. Los ratones α GAL Knock-out SV129 no se usaron para estos estudios dado que no había datos de antecedentes históricos disponibles sobre esta raza de ratones. Los estudios en animales indican que la hipersensibilidad es la reacción adversa al tratamiento más probable en los pacientes.

Dosis Única

Dos estudios de toxicología con dosis única se realizaron en ratas Sprague-Dawley. Se administraron dosis de hasta 27 mg/kg por inyección en bolo. No se observaron efectos tóxicos. La dosis de hasta 27 mg/kg es 9 veces la dosis más alta usada en el estudio en humanos fase 1/2 y 27 veces mayor que la dosis usada en el estudio pivotal fase 3 y estudio fase 2 realizado en Japón, y que la dosis propuesta para la información prescriptiva.

Se realizaron dos estudios de dosis repetidas, uno en ratas Sprague-Dawley y uno en monos cynomolgus. En el estudio de dosis repetida en ratas, Fabrazyme se administró por inyección IV en bolo cada semana por 27 semanas en dosis de vehículo, 3, 10 y 30 mg/kg. Además, dos ratas de cada sexo en cada uno de los grupos de dosis alta y control se dejaron sin tratamiento por más de cuatro semanas después del fin del período de dosificación de 27 semanas. No se observaron signos adversos de toxicidad. Sin embargo, después de la tercera semana de dosificación de Fabrazyme (Semana 3) algunas ratas mostraron hipoactividad extrema asociada con hipersensibilidad requiriendo tratamiento con difenhidramina (DPH). El pre-tratamiento con DPH a 5 mg/kg fue exitoso en bloquear la respuesta anafiláctica.

En el estudio de dosis repetida en monos, Fabrazyme se administró por perfusión IV semana por medio por 25 semanas en dosis de vehículo, 3, 12, y 48 mg/kg. Fabrazyme fue bien tolerado y se notaron observaciones clínicas mínimas en los grupos de dosis de 12 y 48 mg/kg que se asociaron probablemente con una respuesta de hipersensibilidad leve en algunos animales. Esta respuesta no fue lo suficientemente seria para requerir tratamiento.

Toxicidad Reproductiva

Un estudio para evaluar los efectos de Fabrazyme sobre fertilidad y reproducción general (Segmento I) se realizó en ratas machos y hembras en dosis de vehículo, 1, 3, y 10 mg/kg/día tratados antes de la cohabitación, a través de apareamiento e implantación. No hubo efecto de Fabrazyme sobre el ciclo de estro, apareamiento, fertilidad, parámetros de los espermios, operación cesárea u observación de la camada.

Un estudio para evaluar los efectos de Fabrazyme sobre el desarrollo embrio-fetal (Segmento II) se realizó en ratas en dosis de 3, 10 y 30 mg/kg/día desde el día gestacional 7-17. La necrosis hepatocelular consistente con acumulación de material de test cuando se administró en altas dosis diariamente fue evidente en hígados maternos luego de la evaluación histológica. No hubo efectos de Fabrazyme sobre el desarrollo embrio-fetal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg

17.1 FARMACOLOGÍA ANIMAL

Se realizaron una serie de estudios para evaluar el efecto de Fabrazyme® sobre GL-3 en el plasma y tejidos de Ratonos αGAL SV129 Knock-out. Adicionalmente, un estudio de seguridad farmacológica se realizó en perros Beagle. Se investigaron los efectos de dosis única y múltiple.

Los estudios realizados usando ratas αGAL Knock-out SV129 demostraron que la administración intravenosa (IV) de Fabrazyme en las dosis a ser usadas clínicamente (1,0 mg/kg), redujeron los niveles de GL-3. Se observe reducción significativa en GL-3 en todas las dosis testeadas, en una manera tiempo y dosis dependiente. Las reducciones fueron más pronunciadas en el hígado, corazón y bazo. Las dosis acumuladas de 0,5 – 0,6 mg/kg de Fabrazyme redujeron completamente el GL-3 en el hígado después de 1-2 días, mientras que la dosis acumulada de 5-6 mg/kg se requirió para reducciones completas en el corazón y bazo. No se identificaron efectos farmacodinámicos indeseables. Estos estudios apoyan la hipótesis que la administración IV de Fabrazyme tendrá un efecto sobre la acumulación y depleción de GL-3 en los tejidos y confirman la bioquímica que apoya el uso de Fabrazyme como una terapia de reemplazo. Estos estudios indican que la dosis clínica propuesta (1,0 mg/kg) es la orden correcta de magnitud para producir una disminución en los niveles de GL-3.

Se realizó un estudio para evaluar los efectos de la administración de un bolo único IV de r-hαGAL sobre la función cardíaca en perros Beagle. Las dosis usadas en este estudio fueron 0, 3, 9, y 27 mg/kg. La administración de dosis incrementales de Fabrazyme a perros Beagle no mostró efectos cardíacos en dosis de 3 y 9 mg/kg. Se observó una hipotensión transitoria en 5 de 6 perros que se les administró r hαGAL a una dosis de 27 mg/kg. La frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión venosa central no se afectaron significativamente.

Los resultados de todos los estudios farmacológicos no-clínicos de Fabrazyme no presentaron evidencia de preocupaciones de seguridad en la dosis de 1,0 mg/kg administrado intravenosamente.

17.4 CARCINOGENICIDAD

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de Fabrazyme.

17.5 MUTAGENICIDAD

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de Fabrazyme.

17.6 GENOTOXICIDAD

Los datos no-clínicos no revelaron riesgos especiales para humanos basados en estudios de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis única, toxicidad de dosis repetidas y toxicidad reproductiva. No se espera potencial genotóxico ni carcinogénico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg**

17.8 ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios para evaluar el potencial efecto de Fabrazyme sobre la fertilidad en humanos.

Los datos no-clínicos no revelaron riesgos especiales para humanos basados en estudios de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis única, toxicidad de dosis repetidas y toxicidad reproductiva que incluyeron evaluación tanto de fertilidad como desarrollo embrio-fetal. No se espera potencial genotóxico ni carcinogénico.

18. INCOMPATIBILIDADES/COMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, Fabrazyme no se debe mezclar con otros productos medicinales en la misma perfusión.

19. CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL

Almacenar Fabrazyme en refrigerador, entre 2° a 8°C. NO USAR Fabrazyme después de la fecha de expiración en el frasco ampolla.

Las soluciones reconstituidas y diluidas de Fabrazyme se deben usar inmediatamente. Este producto no contiene preservantes. Si su uso inmediato no es posible, la solución reconstituida y diluida se puede mantener por hasta 24 horas a 2° a 8°C.

Vida Útil Después de la Reconstitución

La solución reconstituida debe ser diluida lo antes posible después de la reconstitución.

Vida Útil Después de la Dilución

Si es necesario, Fabrazyme diluido para perfusión en Cloruro de Sodio 0,9% para Inyección, USP es estable cuando se mantiene por hasta 24 horas a 2° a 8°C o a temperatura ambiente, 23° a 27°C.

20. PREPARACIÓN Y MANEJO

Fabrazyme se suministra como una torta o polvo liofilizado estéril, no pirogénico, blanco a blanquecino para reconstitución con Agua Estéril (Purificada) para Inyección, (USP/EP).

El polvo concentrado para solución para perfusión se debe reconstituir con agua estéril para inyección, diluido con solución intravenosa de cloruro de sodio 0,9% y luego administrado por perfusión intravenosa.

La exposición prolongada de Fabrazyme a la interfase aire/líquido, ya sea a través del tiempo o por agitación, puede causar la formación de partículas de proteínas. Estudios de manejo estresado y formación forzada de partículas se han realizado para evaluar el impacto de un filtro en línea con el medicamento del producto y la dosis en presencia de estas partículas. Después de la mezcla de Fabrazyme en las bolsas de cloruro de sodio 0,9% y la inducción de partículas, el uso de un filtro 0,2µm en línea de baja unión a proteínas llevó a la remoción de las partículas visibles sin pérdida detectable de proteínas o actividad.

Cada frasco ampolla de Fabrazyme está previsto para un solo uso.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Reconstitución y Dilución (Usando Técnica Aséptica)

1. Se debe permitir que los frascos ampolla de Fabrazyme y diluyente alcancen temperatura ambiente (23°C a 27°C) previo a la reconstitución (aproximadamente 30 minutos). El número de frascos ampolla se basa en el peso corporal del paciente (kg) y la dosis recomendada es de 1,0 mg/kg.
2. Reconstituya cada frasco ampolla de Fabrazyme 35 mg inyectando lentamente 7,2 mL de agua para inyectables, a través de la pared interna de cada frasco ampolla y no directamente sobre el liofilizado. Incline y rote cada frasco ampolla suavemente. No invierta, gire ni agite el frasco ampolla. Cada frasco ampolla entregará una solución de 5,0 mg/mL clara, incolora (dosis extraíble total por frasco ampolla es 35 mg, 7,0 mL).

Reconstituya cada frasco ampolla de Fabrazyme 5 mg inyectando lentamente 1,1 mL de agua para inyectables, a través de la pared interna de cada frasco ampolla y no directamente sobre el liofilizado. Incline y rote cada frasco ampolla suavemente. No invierta, gire ni agite el frasco ampolla. Cada frasco ampolla entregará una solución de 5,0 mg/mL clara, incolora (dosis extraíble total por frasco ampolla es 5 mg, 1,0 mL).

3. Inspeccione visualmente los frascos ampolla reconstituidos por material particulado y decoloración. No utilice la solución reconstituida si se observa material particulado o si está decolorada.
4. Después de la reconstitución se recomienda diluir rápidamente los frascos ampolla. La falla de la dilución pronta de los frascos ampolla puede producir formación de partículas.
5. Fabrazyme se debe diluir en solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) para perfusión, inmediatamente después de la reconstitución, para una concentración final entre 0,05 mg/mL y 0,7 mg/mL. Determine el volumen total de solución de cloruro de sodio 0,9% para perfusión (entre 50 y 500 mL) basado en la dosis individual. Para dosis menores de 35 mg use un mínimo de 50 mL, para dosis de 35 a 70 mg use un mínimo de 100 mL, para dosis de 70 a 100 mg use un mínimo de 250 mL y para dosis mayores de 100 mg use solo 500 mL. Para minimizar la interfase aire/líquido, remueva el espacio de aire dentro de la bolsa de perfusión antes de agregar el Fabrazyme reconstituido. Asegúrese de inyectar la solución reconstituida de Fabrazyme directamente en la solución de cloruro de sodio 0,9%. Deseche cualquier frasco ampolla con solución reconstituida no utilizada.
6. Invierta suavemente o masajee suavemente la bolsa de perfusión para mezclar la solución, evite el movimiento vigoroso y agitación.
7. Fabrazyme no se debe perfundir en la misma línea intravenosa con otros productos.
8. La solución diluida puede ser filtrada a través del uso de un filtro de 0,2µm en línea de baja unión a proteínas durante la administración.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA
SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg**

Administración:

En estudios clínicos, se administró a una velocidad inicial de perfusión IV no mayor que 0,25 mg/min o 15 mg/hora. La velocidad de perfusión puede ser disminuida en el evento de reacciones asociadas a la perfusión. Después que se ha establecido la tolerancia del paciente a la perfusión, la velocidad de perfusión se puede aumentar gradualmente con las perfusiones subsecuentes, de acuerdo a tolerancia.