

DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar FABRAZYME de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa para FABRAZYME.

FABRAZYME® (agalsidasa beta) inyectable, para uso intravenoso

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2003

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso (1) 3/2021
Advertencias y precauciones (5.1, 5.2) 3/2021

INDICACIONES Y USO

Fabrazyme es una enzima lisosómica hidrolítica neutra específica de los glucoesfingolípidos indicada para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 2 años o más con enfermedad de Fabry confirmada. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada es 1 mg/kg de peso corporal administrada mediante infusión intravenosa cada dos semanas. (2.1)
- Debido a la posibilidad de anafilaxia y reacciones graves relacionadas con la infusión, se debe contar con medidas de apoyo médico apropiadas cuando se administra Fabrazyme. (2.1, 5.1, 5.2)
- Administre antipiréticos antes de la infusión. (2.1)
- Consulte la información de prescripción completa para conocer la velocidad de infusión recomendada. (2.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIÓN

Para inyección: 5 mg o 35 mg de torta o polvo liofilizado para suspensión en un vial de dosis única para reconstitución (3)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Instrucciones de preparación y administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIÓN

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad
- 5.2 Reacciones relacionadas con la infusión

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

Fabrazyme® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 2 años o más con enfermedad de Fabry confirmada.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

- La dosis recomendada de Fabrazyme es 1 mg/kg de peso corporal administrada mediante infusión intravenosa cada dos semanas.
- Velocidad de infusión:
 - La velocidad de infusión intravenosa inicial no debe ser mayor a 0.25 mg/min (15 mg/hora). Reduzca la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión (consulte Advertencias y precauciones [5.2]).
 - Para pacientes que pesan >30 kg, después de que se establezca bien la tolerancia del paciente a la infusión, aumente la velocidad de infusión de a 0.05 a 0.08 mg/min (incrementos de 3 a 5 mg/hora) con cada infusión posterior. La duración mínima de la infusión es 1.5 horas (en función de la tolerabilidad de cada paciente).
 - Para pacientes que pesan <30 kg, la velocidad de infusión máxima es 0.25 mg/min (15 mg/hora).
- Debido a la posibilidad de reacciones graves relacionadas con la infusión, se debe contar con medidas de apoyo médico apropiadas fácilmente disponibles cuando se administra Fabrazyme (consulte Advertencias y precauciones [5.2]).
- Administre antipiréticos antes de la infusión de Fabrazyme (consulte Advertencias y precauciones [5.2]).
- Reexposición: Los pacientes que han tenido un resultado positivo en la prueba cutánea para Fabrazyme o que han tenido un resultado positivo de anticuerpos IgE contra Fabrazyme pueden reexponerse exitosamente a Fabrazyme. La administración de reexposición inicial debe ser a una dosis baja, a una velocidad de infusión más baja; p. ej., la mitad de la dosis terapéutica (0.5 mg/kg) a 1/25 de la velocidad recomendada estándar inicial (0.01 mg/min). Una vez que un paciente tolera la infusión, la dosis puede aumentarse para alcanzar la dosis aprobada de 1 mg/kg y la velocidad de infusión puede aumentarse mediante ajustes ascendentes lentos (duplicados cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 0.25 mg/minuto), según la tolerancia (consulte Reacciones adversas [6.2]).

2.2 Instrucciones de preparación y administración

Fabrazyme no contiene conservantes. Los viales son para uso único solamente. Deseche todo el medicamento no utilizado. Evite sacudir o agitar este medicamento. No utilice agujas con filtro durante la preparación de la infusión.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad: Han ocurrido reacciones anafilácticas potencialmente mortales y reacciones de hipersensibilidad graves durante las infusiones de Fabrazyme. Si se producen reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad graves, interrumpa de inmediato la infusión y proporcione el tratamiento de emergencia necesario. La reanudación de la administración a pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad serias o graves a Fabrazyme solo debe realizarse luego de analizar minuciosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento, y solo bajo la supervisión directa de personal calificado y con medidas de apoyo médico apropiadas fácilmente disponibles. (5.1)
- Reacciones relacionadas con la infusión: En pacientes que tienen reacciones relacionadas con la infusión, se recomienda el tratamiento previo con un antipirético y un antihistamínico. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, disminuya la velocidad de infusión, interrumpa temporalmente la infusión y considere administrar antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides adicionales. Si se produce una reacción grave relacionada con la infusión, interrumpa la infusión e inicie el tratamiento apropiado para la anafilaxia. (5.2)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) son las siguientes: infección de las vías respiratorias superiores, escalofríos, pirexia, dolor de cabeza, tos, parestesia, fatiga, edema periférico, mareos y erupción cutánea. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS PRESUNTAS, comuníquese con Genzyme al 1-800-745-4447 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o a través de www.fda.gov/medwatch.

Consultar la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE en la Sección 17.

Revisado: 03/2021

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas en la información de prescripción completa.

Reconstitución y dilución (utilizando una técnica aseptica)

- Deje que los viales de Fabrazyme y el diluyente alcancen la temperatura ambiente antes de la reconstitución (aproximadamente 30 minutos). La cantidad de viales de 35 mg y de 5 mg necesarios se basa en el peso corporal del paciente (kg) y la dosis recomendada de 1 mg/kg. Seleccione una combinación de viales de 35 mg y de 5 mg de manera que la cantidad total de mg sea igual o mayor que la cantidad de kg de peso corporal del paciente.
- Reconstituya cada vial de 35 mg de Fabrazyme inyectando lentamente 7.2 ml de agua estéril para inyección según la Farmacopea de los EE. UU. (United States Pharmacopeia, USP) por la pared interior de cada vial. Gire e incline cada vial con delicadeza. Con cada vial se obtendrá una solución incolora, transparente de 5 mg/ml (la cantidad total que se podrá extraer por vial es de 35 mg, 7 ml). Reconstituya cada vial de 5 mg de Fabrazyme inyectando lentamente 1.1 ml de agua estéril para inyección según la USP por la pared interior de cada vial. Gire e incline cada vial con delicadeza. Con cada vial se obtendrá una solución incolora, transparente de 5 mg/ml (la cantidad total que se podrá extraer por vial es de 5 mg, 1 ml).
- Inspeccione visualmente los viales reconstituidos para detectar partículas y cambio de color. No utilice la solución reconstituida si presenta partículas o cambios de coloración.
- La solución reconstituida debe diluirse aún más con una inyección de cloruro de sodio al 0.9 % según la USP hasta un volumen total basado en el peso del paciente que se especifica en la Tabla 1 a continuación. Antes de agregar el volumen de Fabrazyme reconstituido requerido para la dosis del paciente, extraiga un volumen equivalente de la inyección de cloruro de sodio al 0.9 % según la USP de la bolsa de infusión.

Tabla 1: Volumen total de infusión 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

Dosis del paciente (en mg) ÷ 5 mg/ml = cantidad de ml de Fabrazyme reconstituido requerido para la dosis del paciente
Ejemplo: Dosis del paciente = 80 mg
80 mg ÷ 5 mg/ml = 16 ml de Fabrazyme

Lentamente extraiga la solución reconstituida de cada vial hasta el volumen total requerido para la dosis del paciente. Inyecte la solución de Fabrazyme reconstituida directamente en la solución de cloruro de sodio. No inyecte en el espacio de aire dentro de la bolsa de infusión. Deseche cualquier vial con solución reconstituida sin utilizar.

- Con delicadeza, invierta la bolsa de infusión para mezclar la solución, evitando sacudir y agitar en forma enérgica.
- No administre la infusión de Fabrazyme en la misma línea intravenosa que otros medicamentos.
- Administre Fabrazyme utilizando un filtro en línea de 0.2 µm con baja unión a proteínas.

Almacenamiento de la solución reconstituida

Use las soluciones reconstituidas y diluidas de Fabrazyme inmediatamente. Si no es posible el uso inmediato, la solución reconstituida y diluida puede conservarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F).

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIÓN

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

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad

En ensayos clínicos y en la experiencia de seguridad posterior a la comercialización con Fabrazyme, aproximadamente el 1 % de los pacientes tuvo reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad graves durante la infusión de Fabrazyme.

En ensayos clínicos con Fabrazyme, 10 de 238 pacientes desarrollaron anticuerpos IgE o reactividad en la prueba cutánea específica para Fabrazyme. Dos de seis pacientes en el estudio de reexposición interrumpieron el tratamiento con Fabrazyme en forma prematura debido a reacciones relacionadas con la infusión recurrentes. Hubo cuatro reacciones graves relacionadas con la infusión en tres pacientes durante las infusiones de Fabrazyme, que incluyeron broncoespasmo, urticaria, hipotensión y desarrollo de anticuerpos específicos contra Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en más de un paciente durante el estudio incluyeron escalofríos, presión arterial alta, náuseas, vómitos y prurito.

Se observaron incidencias más altas de reacciones de hipersensibilidad en pacientes adultos con anticuerpos contra Fabrazyme persistentes y en pacientes adultos con un valor alto de anticuerpos que en los pacientes adultos sin anticuerpos (consulte *Reacciones adversas* [6.2]).

Se han observado reacciones anafilácticas potencialmente mortales y reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes durante las infusiones de Fabrazyme. Las reacciones incluyeron angioedema localizado (que incluye hinchazón de la cara, de la boca y de la garganta), broncoespasmo, hipotensión, urticaria generalizada, disfgia, erupción cutánea, disnea, rubefacción, molestia en el pecho, prurito y congestión nasal. Las intervenciones incluyeron resucitación cardiopulmonar, suplemento de oxígeno, líquidos intravenosos, hospitalización y tratamiento con agonistas beta adrenérgicos inhalados, epinefrina y corticosteroides intravenosos.

Si se producen reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad graves, interrumpa inmediatamente la administración de Fabrazyme e inicie el tratamiento de emergencia necesario. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad graves, se debe contar con medidas de apoyo médico apropiadas e inmediatas cuando se administra Fabrazyme.

Deben considerarse los riesgos y beneficios de volver a administrar Fabrazyme después de una reacción anafiláctica o de hipersensibilidad grave. Si se toma la decisión de volver a administrar el medicamento, asegúrese de contar con el apoyo de emergencia médica apropiado (consulte *Dosis y administración* [2.1] y *Reacciones adversas* [6.2]).

Los médicos deben considerar realizar pruebas de anticuerpos IgE en pacientes que tuvieron presuntas reacciones de hipersensibilidad y considerar los riesgos y beneficios del tratamiento continuado en pacientes con anticuerpos IgE contra Fabrazyme. No hay pruebas comercializadas de anticuerpos contra Fabrazyme. Si se justifica realizar dichas pruebas, comuníquese con Genzyme Corporation al 1-800-745-4447.

Los pacientes que han tenido un resultado positivo en la prueba cutánea para Fabrazyme o que tuvieron un resultado positivo del anticuerpo IgE específico contra Fabrazyme se han reexpuesto a Fabrazyme utilizando un protocolo de reexposición. La reexposición de estos pacientes solo debe ocurrir bajo la supervisión directa de personal calificado, con medidas de apoyo médico adecuadas y fácilmente disponibles (consulte *Dosis y administración* [2.1] y *Reacciones adversas* [6.2]).

5.2 Reacciones relacionadas con la infusión

En ensayos clínicos con Fabrazyme, el 59 % de los pacientes tuvieron reacciones relacionadas con la infusión durante la administración de Fabrazyme, algunas de las cuales fueron graves. Las reacciones relacionadas con la infusión se definen como reacciones adversas que ocurren el mismo día de la infusión. La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión fue más alta en pacientes con un resultado positivo para anticuerpos contra Fabrazyme que en pacientes con un resultado negativo (consulte *Reacciones adversas* [6.2]).

Las reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron más de un paciente en estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron escalofríos, vómitos, presión arterial baja y parestesia. Otras reacciones relacionadas con la infusión incluyeron pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, rubefacción, dolor de cabeza, fatiga, prurito, dolor en las extremidades, presión arterial alta, dolor de pecho, opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1] y *Reacciones adversas* [6.1]).

La mayoría de los pacientes en ensayos clínicos fueron tratados previamente con acetaminofeno. En pacientes que tuvieron reacciones relacionadas con la infusión, se recomienda el tratamiento previo con un antipirético y un antihistamínico. En algunos pacientes ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión después de recibir tratamiento previo con antipiréticos, antihistamínicos y esteroides orales. Las reacciones relacionadas con la infusión tendieron a disminuir en frecuencia con el uso continuo de Fabrazyme. Sin embargo, aún pueden ocurrir reacciones relacionadas con la infusión pese a la duración extendida del tratamiento con Fabrazyme. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, disminuya la velocidad de infusión, interrumpa temporalmente la infusión y considere administrar antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides adicionales. Si se producen reacciones graves relacionadas con la infusión, interrumpa inmediatamente la administración de Fabrazyme e inicie el tratamiento médico apropiado. Las reacciones graves en general se manejan con la administración de antihistamínicos, corticosteroides, líquidos intravenosos y/o oxígeno, cuando esté clínicamente indicado. Debido a la posibilidad de reacciones graves relacionadas con la infusión, asegúrese de que haya medidas de apoyo médico fácilmente disponibles cuando se administra Fabrazyme. Monitoree de cerca a los pacientes que han tenido reacciones relacionadas con la infusión cuando se les vuelva a administrar Fabrazyme. Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada pueden tener la función cardíaca comprometida, lo que puede predisponerlos a tener un riesgo mayor de sufrir complicaciones graves por reacciones relacionadas con la infusión. Monitoree de cerca a los pacientes con función cardíaca comprometida si se les administra Fabrazyme (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1]).

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones de la ficha técnica:

- Anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1]).
- Reacciones relacionadas con la infusión (consulte *Advertencias y precauciones* [5.2]).

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en el ensayo clínico de otro fármaco y, posiblemente, no reflejen las tasas observadas en pacientes en la práctica clínica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición de 80 pacientes, de 16 a 61 años, a 1 mg/kg de Fabrazyme cada dos semanas en dos ensayos clínicos separados, a doble ciego, controlados con placebo, en períodos que variaron de 1 a 35 meses (mediana 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 durante un máximo de 54 meses adicionales. Los pacientes fueron tratados con antipiréticos y antihistamínicos antes de las infusiones.

Reacciones adversas más frecuentes

En la Tabla 2, se enumeran las reacciones adversas que ocurrieron durante los períodos de tratamiento a doble ciego de los dos ensayos controlados con placebo (estudio 1 y estudio 2) (consulte *Estudios clínicos* [14]). Las reacciones adversas más frecuentes informadas con Fabrazyme fueron reacciones relacionadas con la infusión. (Fabrazyme 59 % frente a placebo 27 %), algunas de las cuales fueron graves (Fabrazyme 5.0 % frente a placebo 1.7 %). Las reacciones relacionadas con la infusión se definen como reacciones adversas que ocurren el mismo día de la infusión.

Las reacciones adversas frecuentes que ocurrieron en ≥20 % de los pacientes tratados con Fabrazyme y en >2.5 % en comparación con placebo son las siguientes: infección de las vías respiratorias superiores, escalofríos, pirexia, dolor de cabeza, tos, parestesia, fatiga, edema periférico, mareos y erupción cutánea. En la Tabla 2, se enumeran las reacciones adversas frecuentes (≥5 %).

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

Reacción adversa	Fabrazyme (n = 80) %	Placebo (n = 60) %
Infección de las vías respiratorias superiores [†]	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
Mareos	21	8
Erupción	20	10
Dolor en las extremidades	19	8
Mialgia [‡]	18	7
Infección de las vías respiratorias inferiores	18	7
Dolor	16	13
Dolor lumbar	16	10
Presión arterial alta	14	5
Prurito	10	3
Taquicardia	9	3
Excoriación	9	2
Aumento de creatinina en sangre	9	5
Acúfenos	8	3
Disnea	8	2
Caída	6	3
Sensación de ardor	6	0
Ansiedad	6	3
Depresión	6	2
Sibilancia	6	0
Hipoacusia	5	0
Molestia en el pecho	5	2
Infección micótica	5	0
Infección vírica	5	0
Sofocos	5	0

*Tasa informada de, al menos, el 5 % en pacientes tratados con Fabrazyme y mayor que el 2.5 % en comparación con 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 relacionadas con la infusión que requirieron una intervención mejoraron al disminuir la velocidad de la infusión, al interrumpir temporalmente la infusión y/o al administrar 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]).

Tabla 3: Resumen de farmacocinética de Fabrazyme

Dosis	Régimen	Media de la duración de la infusión (min)	Número de infusión (n = pacientes)	ABC _{inf} µg min/ml	C _{max} µg/ml	Semivida min	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	c/14 días × 5	132	1 (n = 3)	79 ± 24	0.6 ± 0.2	92 ± 27	4.1 ± 1.2	225 ± 62
		128	5 (n = 3)	74 ± 30	0.6 ± 0.2	78 ± 67	4.6 ± 2.2	330 ± 231
1 mg/kg	c/14 días × 5	115	1 (n = 3)	496 ± 137	5.0 ± 1.1	67 ± 12	2.1 ± 0.7	112 ± 13
		120	5 (n = 2)	466 ± 382	4.74 ± 4.3	45 ± 3	3.2 ± 2.6	243 ± 236
3 mg/kg	c/14 días × 5	129	1 (n = 2)	4168 ± 1401	29.7 ± 14.6	102 ± 4	0.8 ± 0.3	81 ± 45
		300	5 (n = 2)	4327 ± 2074	19.8 ± 5.8	87 ± 21	0.8 ± 0.4	165 ± 80
Estudio 1: Estudio de fase 3 en pacientes adultos con enfermedad de Fabry								
1 mg/kg	c/14 días × 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 3: Estudio de fase 2 en pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry								
1 mg/kg	c/14 días × 24	208	1 (n = 8-9)	344 ± 307	2.2 ± 1.9	86 ± 27	5.8 ± 4.6	1097 ± 912
		111	12 (n = 15)	1007 ± 688	4.9 ± 2.4	130 ± 41	1.6 ± 1.2	292 ± 185
		108	24 (n = 9-10)	1238 ± 547	7.1 ± 4.4	151 ± 59	1.1 ± 0.8	247 ± 146

Todos los datos se informan como media ± desviación estándar.

*Vss = volumen de distribución en equilibrio estacionario.

Tabla 4: Proporción de pacientes con puntaje de inclusión de GL-3 en tejido 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) [*]
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 cuando se disponía de biopsias.

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, 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 de Fabrazyme y placebo, respectivamente. Los pacientes tenían entre 20 y 72 años con una mediana de edad de 45 años al inicio, 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 mediana de GL-3 en plasma al inicio fue de 9.3 ng/mL en el grupo de placebo y de 8.9 ng/mL en el grupo de Fabrazyme con el rango general de 2.8 a 18.9 ng/mL. Al inicio, los pacientes tenían una mediana de la actividad de α-GAL en plasma de 1.5 nmol/hora/mL (rango: 0 a 1.5) y de la actividad de α-GAL en leucocitos de 1.8 nmol/hora/mL (rango: 0 a 4.0), una TFGe de 52 mL/min/1.73 m² (rango: 25 a 113) y una relación proteínas/creatinina de 0.9 mg/mg (rango: 0 a 7.3). Los pacientes recibieron 1 mg/kg de Fabrazyme o de placebo por vía intravenosa cada dos semanas durante un máximo de 35 meses (mediana de seguimiento de 18.5 meses). El criterio de valoración principal de eficacia fue el tiempo 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%) pacientes tratados con placebo tuvieron un evento clínicamente significativo (HR de 0.57; IC del 95%: 0.27, 1.22). El estudio 3 (estudio pediátrico) fue un estudio abierto, de un solo grupo, multinacional, multicéntrico en 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry (14 niños, 2 niñas), de 8 a 16 años (mediana de 12 años) (consulte *Farmacología clínica* [12.2]). Al inicio, los pacientes tenían una mediana de la actividad de α-GAL en plasma de 0.2 nmol/hora/mL (rango: 0.0, 2.0) y una mediana de la actividad de α-GAL en leucocitos de 0.5 nmol/hora/mg (rango: 0.0, 12.5). Al inicio, los 14 niños tenían niveles plasmáticos elevados de GL-3 (es decir, >7.03 µg/mL), mientras que las dos niñas tenían niveles plasmáticos de GL-3 normales. La mediana de la TFGe fue normal (112.1 mL/min/1.73 m²) al inicio y no cambió durante el tratamiento, y la mediana de la proteína urinaria fue de 151.0 mg/24 h (rango: 70.0 a 431.0). Todos los pacientes recibieron Fabrazyme 1 mg/kg cada dos semanas durante un máximo de 48 semanas.

El estudio 5 fue un estudio de observación a largo plazo que evaluó la tasa de disminución de la función renal (pendiente de la TFGe) en 122 pacientes con enfermedad de Fabry de 16 años o más tratados con Fabrazyme. Los pacientes tratados fueron equiparados en una proporción 1:1 en función de la edad (al inicio de Fabrazyme), el sexo, el subtipo de enfermedad de Fabry (clásica o no clásica) y la TFGe al inicio a una cohorte histórica de pacientes con enfermedad de Fabry no tratados. La mediana del 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 ambos grupos). En la cohorte equiparada, la mediana 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 enfermedad de Fabry y la mediana de la TFGe al inicio era de 93 mL/min/1.73 m². La pendiente media estimada de la TFGe fue de -1.5 mL/min/1.73 m²/año en el grupo tratado con Fabrazyme y de -3.2 mL/min/1.73 m²/año en el grupo no tratado (diferencia de la pendiente de la TFGe: 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 torta o polvo liofilizado estéril, apirogénico, de color blanco a blanquecino en viales de dosis única.

Vial de 35 mg: NDC 58468-0040-1

Vial de 5 mg: NDC 58468-0041-1

Refrigerar los viales de Fabrazyme a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F). No utilizar Fabrazyme después de la fecha de vencimiento que figura en el vial.

Este medicamento 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 conservarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) (consulte *Dosis y administración* [2.2]).

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Registro de pacientes

Informar a los pacientes que se ha establecido un Registro para comprender mejor la variabilidad y la evolución de la progresión de la enfermedad de Fabry en la población en su totalidad y en mujeres (consulte *Uso en poblaciones específicas* [8.1]), y para monitorear y evaluar los efectos del tratamiento a largo plazo con Fabrazyme. El Registro también monitoreará el efecto de Fabrazyme en mujeres embarazadas y sus hijos. Aliente a los pacientes a participar. Explique a los pacientes que su participación es voluntaria y que puede implicar un seguimiento a largo plazo. Para obtener más información, visite www.registrynx.com o llame al 1-800-745-4447, extensión 15500.

Fabricado por:

Genzyme Corporation

50 Binney Street

Cambridge, MA 02142

Número de permiso en los EE. UU.: 1596

Fabrazyme y Genzyme son marcas comerciales registradas de Genzyme Corporation.

AGA-FPLR-SL-MAR21

Solo con receta

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios en animales ni en seres humanos para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de Fabrazyme.

Se realizó un estudio para evaluar los efectos de la agalsidasa beta en la fertilidad y la reproducción general en ratas macho y hembra con dosis de hasta 10 mg/kg/día (23 veces la dosis humana, según el área de superficie corporal). No se observaron efectos adversos de agalsidasa beta en la fertilidad ni en el desarrollo embrionario temprano en ratas.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Fabrazyme en cuatro estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Fabry y en un análisis equivalente en función de datos de estudios de observación.

El estudio 1 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional, multicéntrico de 58 pacientes con enfermedad de Fabry (56 hombres y 2 mujeres) de 16 a 61 años, sin tratamiento previo con terapia de reemplazo enzimático (consulte *Farmacología clínica* [12.2]). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir Fabrazyme 1 mg/kg cada 2 semanas o placebo durante 20 semanas. Los pacientes tenían una mediana de edad al inicio de 24 años en el grupo de placebo y de 33 años en el grupo de Fabrazyme. Al inicio, todos los pacientes tenían actividad de α-GAL en plasma por debajo del límite de detección, y el 79% tenía actividad de α-GAL en leucocitos por debajo del límite de detección. La mediana de GL-3 en plasma al inicio fue de 14.4 ng/mL en el grupo de placebo y de 14.7 ng/mL en el grupo de Fabrazyme con el rango general de <1.2 a 36 ng/mL. La mediana de la TFGe al inicio 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). Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con acetaminofeno y un antihistamínico. Los esteroides orales fueron una opción adicional para el régimen de tratamiento previo para pacientes que tuvieron reacciones relacionadas con la infusión 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 la cantidad de inclusiones de GL-3 utilizando una metodología semicuantitativa. Los capilares del intersticio renal se calificaron en función de la cantidad de inclusiones de GL-3 en una escala de 0 a 3 (donde 0 es "casi ninguna" o "trazas", 1 es "leves", 2 es "moderadas" y 3 es "graves"). El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes en cualquiera de los grupos con un puntaje de inclusión de GL-3 en los capilares renales de cero en la semana 20. En el grupo de Fabrazyme, 20 de 29 (69%) pacientes alcanzaron un puntaje de cero, mientras que 0 de 29 pacientes tratados con placebo alcanzaron un puntaje de cero (p < 0.001). Se observaron reducciones similares en las inclusiones de GL-3 en el endotelio capilar del corazón y de la piel (Tabla 4). Los 58 pacientes que completaron el estudio 1 recibieron un tratamiento posterior con Fabrazyme en dosis de 1 mg/kg cada dos semanas en un estudio de extensión abierto. Luego de seis meses de tratamiento abierto, la mayoría de los pacientes con datos disponibles de biopsia logró un puntaje de inclusión de GL-3 de 0 en el endotelio capilar (Tabla 4).