

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fabrazyme 35 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Fabrazyme 5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Fabrazyme 35 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de Fabrazyme contiene un valor nominal de 35 mg de agalsidasa beta. Una vez reconstituido con 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables, cada vial de Fabrazyme contiene 5 mg/ml (35 mg/7 ml) de agalsidasa beta. La solución reconstituida se tiene que diluir a posteriori (ver sección 6.6).

Fabrazyme 5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de Fabrazyme contiene un valor nominal de 5 mg de agalsidasa beta. Una vez reconstituido con 1,1 ml de agua para preparaciones inyectables, cada vial de Fabrazyme contiene 5 mg/ml de agalsidasa beta. La solución reconstituida se tiene que diluir a posteriori (ver sección 6.6).

La agalsidasa beta es una forma recombinante de la α -galactosidasa A humana y se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de mamífero procedentes de ovario de hámster chino (CHO). La secuencia de aminoácidos de la forma recombinante así como la secuencia nucleótida que la codificó son idénticas a las de la forma natural de la α -galactosidasa A.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.
Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fabrazyme está indicado como terapia de sustitución enzimática 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.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Fabrazyme debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Fabry u otras enfermedades metabólicas hereditarias.

Posología

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

La perfusión de Fabrazyme en casa se debe considerar para pacientes con buena tolerancia a las perfusiones. La decisión de pasar a la perfusión en casa se debe tomar tras la evaluación y recomendación del médico que está tratando al paciente. Los pacientes que experimenten efectos

adversos durante la perfusión en casa necesitarán **detener de inmediato el proceso de perfusión** y buscar la atención de un profesional sanitario. Las siguientes perfusiones deberán tener lugar en un entorno clínico. La dosis y la velocidad de perfusión deberán ser constantes en casa y no deberán cambiarse sin la supervisión de un profesional sanitario.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Fabrazyme en pacientes mayores de 65 años, por lo que actualmente no se puede recomendar una pauta posológica en este grupo de pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fabrazyme en niños de 0 a 7 años edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica en niños de 5 a 7 años de edad. No se dispone de datos en niños de 0 a 4 años.

No es necesario ajustar dosis en niños de 8 a 16 años de edad.

Para pacientes que pesan < 30 kg, la velocidad de perfusión máxima debe permanecer a 0,25 mg/min (15 mg/h).

Forma de administración

Fabrazyme se debe administrar en perfusión intravenosa (IV).

La velocidad inicial de perfusión (IV) no debe exceder de 0,25 mg/min (15 mg/hora). La velocidad de perfusión se puede reducir en caso de reacciones asociadas a la perfusión.

Una vez se haya determinado bien la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión se puede aumentar en incrementos de 0,05 a 0,083 mg/min (incrementos de 3 a 5 mg/h) con cada perfusión posterior. En los ensayos clínicos con pacientes clásicos, la velocidad de perfusión se incrementó progresivamente hasta alcanzar una duración mínima de 2 horas. Esto se logró después de 8 perfusiones iniciales a 0,25 mg/min (15 mg/h), sin ninguna RAP, sin cambio en la velocidad de perfusión o sin interrupción de la perfusión. Se permitió una reducción adicional del tiempo de perfusión a 1,5 horas para los pacientes sin nuevas RAPs durante las últimas 10 perfusiones o sin acontecimientos adversos graves notificados en las últimas 5 perfusiones. Cada incremento de velocidad de 0,083 mg/min (~5 mg/h) se mantuvo durante 3 perfusiones consecutivas, sin nuevas RAPs, sin cambio en la velocidad de perfusión o sin interrupción de la perfusión, antes de los aumentos de velocidad posteriores.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) al principio activo o alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Inmunogenicidad

Puesto que la agalsidasa beta (α -galactosidasa A humana recombinante o r-h α GAL) es una proteína recombinante, se espera el desarrollo de anticuerpos IgG en pacientes con poca o ninguna actividad enzimática residual. La mayoría de pacientes desarrolló anticuerpos IgG a la r-h α GAL, principalmente en los 3 meses posteriores a la primera perfusión de Fabrazyme. Con el tiempo, la mayoría de los pacientes seropositivos en los ensayos clínicos mostraron o bien una tendencia descendente en los títulos (basada en una reducción ≥ 4 veces en los títulos desde el pico de medición máximo hasta la última medición) (40% de los pacientes), o bien mostraron tolerancia (no se detectó la presencia de anticuerpos, confirmado a través de 2 ensayos consecutivos de radioinmunoprecipitación (RIPA)) (14% de los pacientes) o bien mostraron una meseta (35% de los pacientes).

Reacciones asociadas a la perfusión

Los pacientes con anticuerpos a la r-h α GAL tienen más posibilidades de experimentar reacciones asociadas con la perfusión (RAP) definidas como cualquier efecto adverso relacionado que ocurra el día de la perfusión. Estos pacientes deben ser tratados con precaución al volver a administrar agalsidasa beta (ver sección 4.8). El estado de los anticuerpos se debe controlar con regularidad.

En los ensayos clínicos, el sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes experimentaron al menos una reacción asociada con la perfusión (ver sección 4.8). La frecuencia de las RAP disminuyó con el tiempo. Los pacientes que experimentaron reacciones leves o moderadas asociadas con la perfusión al ser tratados con agalsidasa beta durante los ensayos clínicos, han continuado con el tratamiento tras una reducción de la velocidad de perfusión (~0,15 mg/min.; 10 mg/hora) y/o tratamiento previo con antihistamínicos, paracetamol, ibuprofeno y/o corticosteroides.

Hipersensibilidad

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, como con cualquier otro medicamento proteico para administración intravenosa.

Un reducido número de pacientes experimentó reacciones indicativas de hipersensibilidad inmediata (Tipo I). Si se presentan reacciones graves de tipo alérgico o anafiláctico, debe considerarse la interrupción inmediata de la administración de Fabrazyme y se iniciará el tratamiento adecuado. Se observarán los estándares actuales para el tratamiento médico de urgencia de esta situación. Con un reinicio cuidadoso de Fabrazyme, dicho fármaco se volvió a administrar a los 6 pacientes que dieron positivo para anticuerpos IgE o presentaron una prueba cutánea positiva a Fabrazyme en un ensayo clínico. En este ensayo, la administración de reinicio del fármaco fue a una dosis baja y a una velocidad de perfusión menor ($1/2$ de la dosis terapéutica a $1/25$ de la velocidad inicial estándar recomendada). Una vez que el paciente tolera la perfusión, la dosis se puede aumentar hasta alcanzar la dosis terapéutica de 1 mg/kg y la velocidad de perfusión se puede aumentar lentamente en función de la tolerancia.

Pacientes con enfermedad renal avanzada

El efecto renal del tratamiento con Fabrazyme puede ser limitado en pacientes con enfermedad renal avanzada.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones ni de metabolismo *in vitro*. Dado su metabolismo, es improbable que con la agalsidasa beta se den interacciones medicamentosas mediadas por el citocromo P450.

No se debe administrar Fabrazyme con cloroquina, amiodarona, benoquina o gentamicina, debido al riesgo teórico de inhibición de la actividad intracelular de α -galactosidasa A.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de agalsidasa beta en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican la existencia de efectos nocivos directos o indirectos sobre el desarrollo embrionario/fetal (ver sección 5.3).

Fabrazyme no se debe utilizar durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Es posible que la agalsidasa beta se excrete en la leche materna. Como no se dispone de datos sobre los efectos producidos en los recién nacidos expuestos al fármaco a través de la leche materna, se recomienda interrumpir la lactancia cuando se utilice Fabrazyme.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar los efectos potenciales de Fabrazyme sobre el deterioro de la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El día de la administración, Fabrazyme puede tener una leve influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que se pueden producir mareos, somnolencia, vértigo y síncope (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Como la agalsidasa beta (r-h α GAL) es una proteína recombinante, es esperable el desarrollo de anticuerpos IgG en pacientes con poca o ninguna actividad enzimática residual. Los pacientes con anticuerpos a la r-h α GAL tienen mayor posibilidad de experimentar reacciones asociadas a la perfusión. Se han notificado casos de reacciones que sugieren hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes (ver sección 4.4.).

Se incluyen como reacciones adversas muy frecuentes escalofríos, pirexia, sensación de frío, náuseas, vómitos, cefaleas y parestesia. El sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes experimentó al menos una reacción asociada a la perfusión. En el período poscomercialización se han notificado reacciones anafilactoides.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran por el sistema de clasificación de órganos según su frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ y poco frecuentes $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$) las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos con un total de 168 pacientes (154 varones y 14 mujeres) tratados con Fabrazyme, administrado a una dosis de 1 mg/kg cada 2 semanas, durante un período mínimo de una única perfusión hasta un período máximo de 5 años. La aparición de una reacción adversa en un solo paciente se define como poco frecuente dado el número relativamente pequeño de pacientes tratados. Las reacciones adversas notificadas solamente durante el período posterior a la comercialización también se incluyen en la siguiente tabla en una categoría de frecuencia “frecuencia no conocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas, en cuanto a su intensidad, fueron en su mayoría leves o moderadas:

Frecuencia de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con Fabrazyme

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		nasofaringitis	rinitis	
Trastornos del sistema inmunológico				reacción anafilactoide
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, parestesia	mareos, somnolencia, hipoestesia, ardor, letargo, síncope	hiperestesia, temblor	
Trastornos oculares	---	aumento de la lacrimación	prurito ocular, hiperemia ocular	
Trastornos del oído y del laberinto	---	acúfenos, vértigo	inflamación auricular, dolor de oído	
Trastornos cardíacos	---	taquicardia, bradicardia, palpitaciones	bradicardia sinusal	---
Trastornos vasculares	---	rubefacción, hipertensión, palidez, hipotensión, sofocos	frialdad periférica	---
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	---	disnea, congestión nasal, opresión en la garganta, sibilancia, tos, disnea exacerbada	broncospasmo, dolor faringolaríngeo, rinorrea, taquipnea, congestión de las vías respiratorias superiores	hipoxia
Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos	dolor abdominal, dolor abdominal superior, molestias abdominales, molestias estomacales, hipoestesia oral, diarrea	dispepsia, disfagia	---
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	---	prurito, urticaria, rash, eritema, prurito generalizado, edema angioneurótico, tumefacción facial, rash maculopapular	livedo reticularis, exantema eritematoso, exantema pruriginoso, despigmentación cutánea, molestias cutáneas	vasculitis leucocitoclástica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	---	dolor en las extremidades, mialgia, dolor de espalda, espasmos musculares, artralgia, opresión muscular, rigidez musculoesquelética	dolor musculoesquelético	---

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	escalofríos, pirexia, sensación de frío	fatiga, molestias torácicas, sensación de calor, edema periférico, dolor, astenia, dolor torácico, edema facial, hipertermia	sensación de calor y frío, síndrome pseudogripal, dolor en el lugar de la perfusión, reacción en el lugar de la perfusión, trombosis en el lugar de la inyección, malestar general, edema	---
Exploraciones complementarias				descenso en la saturación de oxígeno

Para los fines de esta tabla, un $\geq 1\%$ se define como reacciones que ocurren en 2 o más pacientes. La terminología de las reacciones adversas se basa en el *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones asociadas a la perfusión

Las reacciones asociadas con la perfusión consistieron sobre todo en fiebre y escalofríos. Los síntomas adicionales incluyeron: disnea leve o moderada, hipoxia (descenso en la saturación de oxígeno), opresión en la garganta, molestias torácicas, rubefacción, prurito, urticaria, edema facial, edema angioneurótico, rinitis, broncospasmo, taquipnea, respiración sibilante, hipertensión, hipotensión, taquicardia, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dolor relacionado con la perfusión (incluyendo dolor en las extremidades, mialgia y cefalea).

Se logró controlar las reacciones asociadas con la perfusión mediante la reducción de la velocidad de perfusión junto con la administración de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos y/o corticosteroides. El sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes experimentó, como mínimo, una reacción asociada con la perfusión. La frecuencia de estas reacciones adversas disminuyó con el tiempo. La mayoría de estas reacciones pueden ser atribuidas a la formación de anticuerpos IgG y/o activación del complemento. Un reducido número de pacientes mostró anticuerpos IgE (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que el perfil de seguridad del tratamiento con Fabrazyme en pacientes pediátricos de entre 5-7 años de edad, tratados con 0,5 mg/kg cada 2 semanas o 1,0 mg/kg cada 4 semanas es similar al de los pacientes (mayores de 7 años) tratados con 1,0 mg/kg cada 2 semanas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se utilizaron dosis de hasta 3 mg/kg de peso corporal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del tracto alimentario y del metabolismo - enzimas, código ATC: A16AB04.

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry es una enfermedad progresiva heterogénea y multisistémica hereditaria que afecta tanto a hombres como a mujeres. Se caracteriza por la deficiencia de α -galactosidasa. La actividad reducida o inexistente de la α -galactosidasa provoca la presencia de concentraciones elevadas de GL-3 y su forma soluble asociada liso-GL-3 en plasma y la acumulación de GL-3 en los lisosomas de muchos tipos celulares, incluyendo las células endoteliales y parenquimatosas, lo que, en último lugar, provoca deterioros clínicos que pueden provocar la muerte como resultado de las complicaciones renales, cardíacas y cerebrovasculares.

Mecanismo de acción

El fundamento del tratamiento sustitutivo enzimático es restaurar la actividad enzimática hasta un nivel suficiente para eliminar el sustrato acumulado en los tejidos de los órganos, previniendo, estabilizando o revirtiendo así el declive progresivo en la función de esos órganos antes de que se produzcan daños irreversibles.

Después de la perfusión intravenosa, la agalsidasa beta se elimina rápidamente de la circulación y es captada por los lisosomas de las células endoteliales y parenquimatosas, probablemente a través de receptores de manosa-6 fosfato, manosa y asialoglicoproteínas.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de Fabrazyme fueron evaluadas en dos estudios con niños; en un estudio de búsqueda de dosis; en dos estudios doble ciego controlados con placebo, una extensión abierta de uno de ellos, realizados en pacientes incluyendo varones y mujeres y literatura científica publicada.

En un estudio de búsqueda de dosis, se evaluaron los efectos de 0,3 mg, 1 mg y 3 mg/kg administrados una vez cada 2 semanas y 1 mg y 3 mg/kg una vez cada 2 días. Se observó una reducción de la GL-3 en el riñón, el corazón, la piel y el plasma con todas las dosis. El aclaramiento de la GL-3 en plasma fue dosis dependiente, pero fue menos consistente en la dosis de 0,3 mg/kg. Además, las reacciones asociadas con la perfusión fueron dosis dependiente.

En el primer ensayo clínico controlado frente a placebo de 58 pacientes Fabry con fenotipo clásico (56 hombres y 2 mujeres), Fabrazyme fue eficaz en el aclaramiento de GL-3 del endotelio vascular del riñón, tras 20 semanas de tratamiento. Este aclaramiento se logró en el 69% (20/29) de los pacientes tratados con Fabrazyme, pero en ninguno de los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,001$). Este hallazgo fue corroborado por la disminución estadísticamente significativa de inclusiones de GL-3 en los riñones, corazón y piel combinados y en los órganos individuales en pacientes tratados con agalsidasa beta, en comparación con los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,001$). El aclaramiento sostenido de la GL-3 del endotelio vascular del riñón debido al tratamiento con agalsidasa beta se demostró de nuevo en la extensión abierta de este ensayo. Con la información disponible en el sexto mes, dicho aclaramiento sostenido se consiguió en 47 de los 49 pacientes (96%), y en 8 de 8 pacientes (100%) al final del estudio (hasta un total de cinco años de tratamiento) El aclaramiento de la GL-3 también se consiguió en otros tipos de células renales. Los niveles plasmáticos de GL-3 se normalizaron rápidamente con el tratamiento y continuaron normales durante 5 años.

La función renal, tal y como se valoró mediante la tasa de filtración glomerular y los niveles de creatinina sérica, así como la proteinuria, se estabilizó en la mayoría de pacientes. Sin embargo, el

efecto renal del tratamiento con Fabrazyme fue limitado en algunos pacientes con enfermedad renal avanzada.

Aunque no se ha realizado ningún estudio específico para evaluar el efecto en los signos y síntomas neurológicos, los resultados también indican que los pacientes pueden lograr una reducción del dolor y una mejor calidad de vida con la terapia de sustitución enzimática.

Se llevó a cabo otro estudio doble ciego, controlado frente a placebo, en 82 pacientes Fabry con fenotipo clásico (72 hombres y 10 mujeres), para determinar si Fabrazyme reduciría el índice de aparición de enfermedad renal, cardíaca o cerebrovascular, o muerte. La tasa 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.

Dos grandes estudios observacionales siguieron a un grupo de pacientes ($n=89$ a 105) que se mantuvieron con la dosis estándar de Fabrazyme ($1,0$ mg/kg cada 2 semanas), o fueron asignados a una dosis reducida de Fabrazyme ($0,3-0,5$ mg/kg cada 2 semanas) seguida de un cambio a agalsidasa alfa ($0,2$ mg / kg cada 2 semanas), o directamente cambiados a agalsidasa alfa ($0,2$ mg/kg cada 2 semanas). Debido al diseño observacional, multicéntrico de estos estudios basados en un entorno clínico del mundo real, existen factores de confusión que afectan la interpretación de los resultados, incluida la selección de pacientes y la asignación de grupos de tratamiento y parámetros disponibles entre centros a lo largo del tiempo. Debido a la rareza de la enfermedad de Fabry, las poblaciones de estudio de los estudios observacionales se solaparon y los grupos de tratamiento en los estudios respectivos fueron pequeños. Además, la mayoría de los pacientes con enfermedad más grave, especialmente los hombres, permanecieron con la dosis estándar de Fabrazyme, mientras que un cambio de tratamiento se produjo con más frecuencia en pacientes con enfermedad menos grave y mujeres. Por lo tanto, las comparaciones entre los grupos se deben interpretar con cautela.

El grupo de la dosis estándar de Fabrazyme no mostró cambios significativos en la función de los órganos cardíacos, renales o neurológicos ni en los síntomas relacionados con la enfermedad de Fabry. De manera similar, no se observaron cambios significativos en la función cardíaca o neurológica en los pacientes del grupo de la dosis reducida de Fabrazyme. Sin embargo, se observó un deterioro de los parámetros renales, medido por la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), en los pacientes tratados con una dosis menor ($p < 0,05$). Las disminuciones anuales en la TFGe se atenuaron en los pacientes que volvieron a cambiar a la dosis estándar de Fabrazyme. Estos resultados son consistentes con la evidencia de seguimiento a 10 años del Registro de la Iniciativa Canadiense para la Enfermedad de Fabry.

En los estudios observacionales se observó un aumento de los síntomas relacionados con la enfermedad de Fabry (p. ej., dolor gastrointestinal, diarrea) en pacientes que habían recibido una reducción de la dosis de agalsidasa beta.

También durante el periodo posterior a la comercialización del producto, se ha adquirido experiencia sobre su uso en pacientes que iniciaron el tratamiento con Fabrazyme a una dosis de 1 mg/kg cada dos semanas y que posteriormente recibieron una dosis reducida durante un periodo adicional. Algunos de estos pacientes comunicaron espontáneamente incrementos en algunos de los síntomas siguientes: dolor, parestesia y diarrea, así como manifestaciones cardíacas, del sistema nervioso central y renales. Estos síntomas descritos se asemejan a los que produce la evolución natural de la enfermedad de Fabry.

En un análisis realizado en el Registro de Fabry, las tasas de incidencia (intervalo de confianza del 95 %) del primer acontecimiento clínico grave en pacientes varones clásicos tratados con Fabrazyme con anticuerpos IgG antiagalsidasa beta sostenidos fueron $43,98$ ($18,99$, $86,66$), $48,60$ ($32,03$, $70,70$) y $56,07$ ($30,65$, $94,07$) por 1 000 personas-año en los grupos con los picos de titulación bajo, medio y alto, respectivamente. Estas diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas.

Población pediátrica

En un estudio pediátrico de carácter abierto, dieciséis pacientes con la enfermedad de Fabry (8-16 años de edad; 14 varones, 2 mujeres) fueron tratados durante un año con 1,0 mg/kg cada 2 semanas. El aclaramiento de la GL-3 en el endotelio vascular de la dermis superficial se logró en todos los pacientes que habían acumulado la GL-3 antes del inicio del tratamiento. Las 2 pacientes mujeres presentaban poca o ninguna acumulación de GL-3 en el endotelio vascular de la dermis superficial antes de iniciar el tratamiento, por lo que esta conclusión sólo es aplicable a los pacientes varones.

En un estudio pediátrico adicional de 5 años, de carácter abierto, 31 pacientes varones de entre 5 y 18 años fueron aleatorizados antes del inicio de síntomas clínicos que implicasen a órganos principales, y tratados con las dos pautas posológicas más bajas de agalsidasa beta, 0,5 mg/kg cada 2 semanas o 1,0 mg/kg cada 4 semanas. Los resultados fueron similares en los dos grupos de tratamiento. Las puntuaciones GL-3 del endotelio capilar de la dermis superficial tras el tratamiento se redujeron a cero o se mantuvieron en cero, en todas las mediciones posteriores al inicio, en 19/27 pacientes que completaron el estudio sin un aumento de la dosis. Se obtuvieron biopsias de riñón tanto al inicio como a los 5 años en un grupo de 6 pacientes: en todos, la puntuación GL-3 del endotelio capilar renal se redujo a cero pero se observaron efectos altamente variables en la puntuación GL-3 de podocitos, con una reducción en 3 pacientes. Diez (10) pacientes cumplieron, con los criterios de aumento de dosis por protocolo, dos (2) tuvieron un aumento de dosis a la dosis recomendada de 1,0 mg/kg cada 2 semanas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa de agalsidasa beta a adultos a dosis de 0,3 mg, 1 mg y 3 mg/kg de peso corporal, los valores de AUC aumentaron más del valor proporcional a la dosis, debido a una disminución en el aclaramiento, lo que indicó un aclaramiento saturado. La semivida de eliminación no dependió de la dosis y osciló entre 45 y 100 minutos.

Tras la administración intravenosa de agalsidasa beta a adultos con un tiempo de perfusión de aproximadamente 300 minutos y a una dosis de 1 mg/kg de peso corporal, cada dos semanas, la media de las C_{max} plasmáticas osciló entre 2.000 y 3.500 ng/ml, mientras que el AUC_{inf} fue de entre 370 y 780 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$. El volumen medio de distribución en estado estacionario fue de entre 8,3-40,8 l, el aclaramiento plasmático fue de entre 119-345 ml/min. y la media de la semivida de eliminación fue de entre 80 y 120 minutos.

La agalsidasa beta es una proteína y se prevé que se degrade metabólicamente mediante hidrólisis péptica. Por consiguiente, no se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de la agalsidasa beta de un modo clínicamente significativo. La eliminación renal de la agalsidasa beta se considera una vía secundaria de aclaramiento.

Población pediátrica

La farmacocinética de Fabrazyme también se evaluó en dos estudios pediátricos. En uno de los estudios, 15 pacientes pediátricos con datos disponibles de farmacocinética, de entre 8,5 y 16 años de edad que pesaban entre 27,1 y 64,9 kg fueron tratados con 1,0 mg/kg cada 2 semanas. El peso no tuvo ninguna influencia en el aclaramiento de agalsidasa beta en esta población. El valor inicial de CL era de 77 ml/min. con un Vee de 2,6 l; la semivida fue de 55 min. Tras la seroconversión de la IgG, el CL disminuyó a 35 ml/min., el Vee aumentó a 5,4 l, y la semivida aumentó a 240 min. El efecto global de estos cambios tras la seroconversión fue un aumento del doble o el triple de la exposición basado en el AUC y C_{max} . No se produjeron acontecimientos inesperados relacionados con la seguridad en los pacientes con un aumento de la exposición tras la seroconversión.

En otro estudio con 30 pacientes pediátricos con datos disponibles de farmacocinética, de entre 5 y 18 años de edad, tratados con las dos pautas posológicas más bajas de 0,5 mg/kg cada 2 semanas y 1,0 mg/kg cada 4 semanas, el CL medio fue de 4,6 y 2,3 ml/min/kg, respectivamente, el Vee medio fue 0,27 y 0,22 l/kg, respectivamente, y la semivida de eliminación fue de 88 y 107 minutos, respectivamente. Después de la seroconversión de la IgG, no hubo cambio aparente en el CL (+24%

y +6%, respectivamente), mientras que el V_{ee} fue 1,8 y 2,2 veces más alto, con el efecto neto llevando a un pequeño descenso en el C_{max} (de hasta -34% y -11%, respectivamente) y a ningún cambio en el AUC (-19% y -6%, respectivamente).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios preclínicos no pusieron de manifiesto un peligro especial para el hombre según los estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad con dosis únicas, de toxicidad con dosis repetidas y de toxicidad embrionario/fetal. No se han llevado a cabo estudios respecto a otras etapas del desarrollo. No se espera un potencial genotóxico ni carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (E339)
Fosfato de disodio heptahidrato (E339)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma perfusión.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Soluciones reconstituidas y diluidas

Desde el punto de vista microbiológico el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, la conservación y las condiciones en uso del medicamento previo a su utilización son responsabilidad del usuario. La solución reconstituida no se debe almacenar y se debe diluir rápidamente; solo la solución diluida se puede mantener un máximo de 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Fabrazyme 35 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Fabrazyme 35 mg se suministra en viales de vidrio transparente Tipo I de 20 ml. El cierre consiste en un tapón de butilo siliconizado y un precinto de aluminio con un capuchón de plástico.

Tamaño de los envases: 1, 5 y 10 viales por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Fabrazyme 5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Fabrazyme 5 mg se suministra en viales de vidrio transparente Tipo I de 5 ml. El cierre consiste en un tapón de butilo siliconizado y un precinto de aluminio con un capuchón de plástico.

Tamaño de los envases: 1, 5 y 10 viales por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo para concentrado para solución para perfusión se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables, diluir con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% y luego administrar mediante perfusión intravenosa. Se debe utilizar una técnica aséptica.

Se debe calcular el número de viales necesarios para la reconstitución en función del peso de cada paciente y los viales necesarios se deben sacar de la nevera para que se estabilicen a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Cada vial de Fabrazyme es para un único uso.

Reconstitución

Fabrazyme 35 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de Fabrazyme 35 mg se tiene que reconstituir con 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables. Se debe evitar el impacto violento del agua para preparaciones inyectables sobre el polvo y la formación de espuma. Esto se consigue añadiendo lentamente el agua para preparaciones inyectables mediante goteo por la pared interior del vial y no directamente sobre el liofilizado. Cada vial se debe inclinar y girar suavemente. El vial no se debe invertir, dar vueltas o agitar.

Fabrazyme 5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de Fabrazyme 5 mg se tiene que reconstituir con 1,1 ml de agua para preparaciones inyectables. Se debe evitar el impacto violento del agua para preparaciones inyectables sobre el polvo y la formación de espuma. Esto se consigue añadiendo lentamente el agua para preparaciones inyectables mediante goteo por la pared interior del vial y no directamente sobre el liofilizado. Cada vial se debe inclinar y girar suavemente. El vial no se debe invertir, dar vueltas o agitar.

La solución, una vez reconstituida, contiene 5 mg de agalsidasa beta por ml, y presenta una apariencia transparente e incolora. El pH de la solución reconstituida es aproximadamente de 7,0. Antes de volver a diluirla, se debe comprobar visualmente que la solución reconstituida de cada vial no contiene partículas ni ha cambiado de color. No se debe utilizar la solución si observa partículas extrañas o si la solución presenta cambios de color.

Después de la reconstitución, se recomienda diluir rápidamente los viales para minimizar la formación de partículas proteicas.

Dilución

Fabrazyme 35 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Antes de añadir el volumen reconstituido de Fabrazyme necesario para la dosis del paciente, se recomienda retirar de la bolsa para perfusión un volumen equivalente de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%.

El aire contenido en la bolsa para perfusión se debe eliminar para minimizar la interfase aire/líquido.

Se deben extraer lentamente 7 ml (equivalentes a 35 mg) de la solución reconstituida de cada vial hasta completar el volumen necesario para la dosis del paciente. No se deben utilizar agujas con filtro y se debe evitar la formación de espuma.

Se debe inyectar lentamente la solución reconstituida directamente en la solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (evitando hacerlo en un espacio de aire) hasta una concentración final entre 0,05 mg/ml y 0,7 mg/ml. El volumen total de solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9% (entre 50 y 500 ml) se debe determinar basándose en la dosis individual. Para dosis inferiores a 35 mg se debe usar un mínimo de 50 ml, para dosis de 35 a 70 mg se debe usar un mínimo de 100 ml, para dosis de 70 a 100 mg se debe usar un mínimo de 250 ml y para dosis mayores de 100 mg solo se deben usar 500 ml. La bolsa para perfusión se debe invertir suavemente o masajear ligeramente para mezclar la solución diluida. La bolsa para perfusión no se debe sacudir ni agitar excesivamente.

Fabrazyme 5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Antes de añadir el volumen reconstituido de Fabrazyme necesario para la dosis del paciente, se recomienda retirar de la bolsa para perfusión un volumen equivalente de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%.

El aire contenido en la bolsa para perfusión se debe eliminar para minimizar la interfase aire/líquido.

Se debe extraer lentamente 1 ml (equivalente a 5 mg) de la solución reconstituida de cada vial hasta completar el volumen necesario para la dosis del paciente. No se deben utilizar agujas con filtro y se debe evitar la formación de espuma.

Se debe inyectar lentamente la solución reconstituida directamente en la solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (evitando hacerlo en un espacio de aire) hasta una concentración final entre 0,05 mg/ml y 0,7 mg/ml. El volumen total de solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9% (entre 50 y 500 ml) se debe determinar basándose en la dosis individual. Para dosis inferiores a 35 mg se debe usar un mínimo de 50 ml, para dosis de 35 a 70 mg se debe usar un mínimo de 100 ml, para dosis de 70 a 100 mg se debe usar un mínimo de 250 ml y para dosis mayores de 100 mg solo se deben usar 500 ml. La bolsa para perfusión se debe invertir suavemente o masajear ligeramente para mezclar la solución diluida. La bolsa para perfusión no se debe sacudir ni agitar excesivamente.

Administración

Para la administración de la solución diluida, se recomienda usar un filtro en línea de 0,2 μm con baja unión a las proteínas plasmáticas para eliminar cualquier partícula proteica, lo cual no producirá ninguna pérdida de actividad de la agalsidasa beta. La velocidad inicial de perfusión (IV) no debe exceder de 0,25 mg/min (15 mg/hora). La velocidad de perfusión se puede reducir en caso de reacciones asociadas a la perfusión.

Una vez se haya determinado bien la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión se puede aumentar en incrementos de 0,05 a 0,083 mg/min (incrementos de 3 a 5 mg/h) con cada perfusión posterior. En los ensayos clínicos con pacientes clásicos, la velocidad de perfusión se incrementó progresivamente hasta alcanzar una duración mínima de 2 horas. Esto se logró después de 8 perfusiones iniciales a 0,25 mg/min (15 mg/h), sin ninguna RAP, sin cambio en la velocidad de perfusión o sin interrupción de la perfusión. Se permitió una reducción adicional del tiempo de perfusión a 1,5 horas para los pacientes sin nuevas RAPs durante las últimas 10 perfusiones o sin acontecimientos adversos graves notificados en las últimas 5 perfusiones. Cada incremento de velocidad de 0,083 mg/min (~5 mg/h) se mantuvo durante 3 perfusiones consecutivas, sin nuevas RAPs, sin cambio en la velocidad de perfusión o sin interrupción de la perfusión, antes de los aumentos de velocidad posteriores.

Para pacientes que pesan < 30 kg, la velocidad de perfusión máxima debe permanecer a 0,25 mg/min (15 mg/h).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Ámsterdam, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/188/001

EU/1/01/188/002

EU/1/01/188/003

EU/1/01/188/004

EU/1/01/188/005

EU/1/01/188/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03 de agosto de 2001

Fecha de la última renovación: 28 de julio de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.