

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 35 mg**

**FABRAZYME
AGALSIDASA BETA
LIOFILIZADO PARA PERFUSION INTRAVENOSA**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fabrazyme 35 mg: liofilizado para reconstituir para perfusión intravenosa.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de Fabrazyme® 35 mg contiene 37 mg de agalsidasa beta. Una vez reconstituido con 7,2 mL de agua para preparaciones inyectables, cada frasco ampolla de Fabrazyme contiene 5 mg/mL (35 mg/7 mL) de agalsidasa beta. La solución reconstituida tiene que diluirse posteriormente (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 mamíferas procedentes de ovario de hámster chino (CHO). La secuencia de aminoácidos de la forma recombinante así como la secuencia de nucleótidos que la codificó son idénticas a las de la forma natural de α -galactosidasa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para reconstituir, inyectable por perfusión intravenosa.
Liofilizado de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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.

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 35 mg**

Posología

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. 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 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 perfusiones. 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 perfusiones 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 35 mg**

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.

Método de administración

Para instrucciones sobre 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 especiales y precauciones de uso

Inmunogenicidad

Dado que la agalsidasa beta (r-hαGAL) es una proteína recombinante, se espera el desarrollo de anticuerpos IgG en pacientes con poca o ninguna actividad enzimática residual. La mayoría de los pacientes desarrolló anticuerpos IgG a r-hαGAL, típicamente dentro de los 3 meses de la primera perfusión con Fabrazyme. Con el tiempo, la mayoría de los pacientes seropositivos en los estudios clínicos demostraron ya sea una tendencia descendente en los títulos (basado en una reducción ≥ 4 veces en los títulos desde el peak de medición a la última medición) (40% de los pacientes), o mostraron tolerancia (no se confirmaron anticuerpos detectables en 2 ensayos consecutivos de radioinmuno-precipitación (RIP)) (14% de los pacientes) o demostraron una meseta (35% de los pacientes).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 35 mg**

Reacciones asociadas a la perfusión

Los pacientes con anticuerpos a r-hαGAL tienen un mayor potencial de presentar reacciones asociadas a la perfusión (PARs) que se definen como cualquier evento adverso relacionado que ocurre el día de la perfusión. Estos pacientes deben ser tratados con precaución cuando se re-administra agalsidasa beta (ver sección 4.8). El estado de los anticuerpos se debe monitorear regularmente.

En los estudios clínicos, sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes presentaron al menos una reacción asociada a la perfusión (ver sección 4.8). La frecuencia de PARs disminuyó con el tiempo. Los pacientes que presentaron reacciones asociadas a la perfusión leves o moderadas cuando se trataron con agalsidasa beta durante los estudios clínicos, han continuado la terapia después de una reducción en la velocidad de perfusión (~0,15 mg/min; 10 mg/hr) y/o pre-tratamiento con antihistamínicos, paracetamol, ibuprofeno y/o corticoides.

Hipersensibilidad

Como con cualquier otro medicamento proteico para administración intravenosa, las reacciones de hipersensibilidad tipo alérgico son posibles.

Un pequeño número de pacientes ha presentado reacciones sugerentes de hipersensibilidad inmediata (Tipo I). Si ocurren reacciones de tipo alérgico o anafiláctico severas, se debe considerar la discontinuación inmediata de la administración de Fabrazyme e iniciar el tratamiento adecuado. Se seguirán los estándares médicos actuales para el tratamiento de emergencia. Con una re-introducción cuidadosa, Fabrazyme se ha re-administrado a los 6 pacientes que testearon positivo para anticuerpos IgE o tenían un test cutáneo positivo a Fabrazyme en un estudio clínico. En este estudio, la administración inicial de re-introducción fue a una dosis baja y a una menor velocidad de perfusión (½ 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 para alcanzar la dosis terapéutica de 1 mg/kg y la velocidad de perfusión se puede aumentar titulando hacia arriba lentamente, de acuerdo a la tolerancia.

Pacientes con enfermedad renal avanzada

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción ni de metabolismo *in vitro*. Basado en su metabolismo, agalsidasa beta es un candidato improbable para interacciones medicamento-medicamento mediadas por citocromo P450.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 35 mg**

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de agalsidasa beta en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal (ver sección 5.3).

Fabrazyme no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

La agalsidasa beta puede ser excretada en la leche materna. Como no se dispone de datos sobre los efectos en neonatos expuestos a agalsidasa beta a través de la leche materna, se recomienda interrumpir la lactancia cuando se utiliza Fabrazyme.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fabrazyme puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas el día de la administración, ya que pueden ocurrir mareos, somnolencia, vértigo y síncope (ver sección 4.8).

4.8 Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

Dado que la agalsidasa beta (r-h α GAL) es una proteína recombinante, se espera el desarrollo de anticuerpos IgG en pacientes con poca o ninguna actividad enzimática residual. Los pacientes con anticuerpos a r-h α GAL tienen un mayor potencial para presentar reacciones asociadas a la perfusión (PARs). Se han reportado reacciones sugerentes de hipersensibilidad inmediata (Tipo I) en un pequeño número de pacientes (ver sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 35 mg**

Reacciones adversas muy comunes incluyeron calofríos, pirexia, sensación de frío, náuseas, vómitos, cefalea y parestesia. Sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes presentaron al menos una reacción asociada a la perfusión. Se han reportado reacciones anafilactoideas en el período post-comercialización.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas de los estudios clínicos con un total de 168 pacientes (154 hombres y 14 mujeres) tratados con Fabrazyme administrado en una dosis de 1 mg/kg cada 2 semanas por un mínimo de una perfusión hasta un máximo de 5 años se enumeran por Sistema Organo Clase y frecuencia (muy común $\geq 1/10$; común $\geq 1/100$ a $< 1/10$ y no común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) en la tabla a continuación. La ocurrencia de una reacción adversa en un solo paciente se define como no común a la luz del relativamente pequeño número de pacientes tratados. Las reacciones adversas reportadas sólo durante el período Post-Comercialización también se incluyen en la tabla a continuación en una categoría de frecuencia de "no conocida" (no puede ser estimado desde los datos disponibles). Las reacciones adversas fueron en su mayoría leves a moderadas en severidad:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 35 mg**

Incidencia de reacciones adversas con tratamiento con Fabrazyme

Sistema órgano clase	Muy común	Común	No común	No conocida
Infecciones e infestaciones	---	nasofaringitis	rinitis	
Trastornos del sistema inmune	---	---	---	reacción anafilactoid ea
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, parestesia	mareos, somnolencia, hipoestesia, sensación de ardor, letargia, síncope	hiperestesia, tremor	---
Trastornos oculares	---	aumento del lagrimeo	prurito ocular, hiperemia ocular	---
Trastornos del oído y laberinto	---	tinnitus, vértigo	inflamación auricular, dolor de oído	---
Trastornos cardíacos	---	taquicardia, palpitaciones, bradicardia	bradicardia sinusal	---
Trastornos vasculares	---	sofocos, hipertensión, palidez, hipotensión, bochornos	frío periférico	---
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	---	disnea, congestión nasal, estrechez de garganta, sibilancias, tos, disnea exacerbada	broncoespasmo, dolor faringolaríngeo, rinorrea, taquipnea, congestión del tracto respiratorio superior	hipoxia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 35 mg**

Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos	dolor abdominal, dolor abdominal alto, malestar abdominal, malestar estomacal, hipoestesia oral, diarrea	dispepsia, disfagia	---
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	---	prurito, urticaria, rash, eritema, prurito generalizado, edema angioneurótico, cara inflamada, rash maculo-papular	livedo reticularis, rash eritematoso, rash prurítico, decoloración de la piel, malestar de la piel	vasculitis leucocitoclástica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	---	dolor en extremidad, mialgia, dolor lumbar, espasmos musculares, artralgia, tensión muscular, rigidez musculoesquelética	dolor musculoesquelético	---
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	calofríos, pirexia, sensación de frío	fatiga, malestar de pecho, sensación caliente, edema periférico, dolor, astenia, dolor de pecho, edema facial, hipertermia	sensación caliente y frío, enfermedad tipo influenza, dolor en el sitio de perfusión, reacción en el sitio de perfusión, trombosis en el sitio de inyección, malestar, edema	---
Investigaciones				disminución de la saturación de oxígeno

Para el propósito de esta tabla, $\geq 1\%$ se define como reacciones que ocurren en 2 o más pacientes.

La terminología de reacción adversa se basa en el Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 35 mg**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones asociadas a la perfusión

Las reacciones asociadas a la perfusión consistieron más frecuentemente de fiebre y escalofríos. Los síntomas adicionales incluyeron disnea leve o moderada, hipoxia (saturación de oxígeno disminuida), opresión en la garganta, malestar en el pecho, sofoco, prurito, urticaria, edema facial, edema angioneurótico, rinitis, broncoespasmo, taquipnea, sibilancias, hipertensión, hipotensión, taquicardia, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dolor relacionado con la perfusión incluyendo dolor en las extremidades, mialgia y cefalea.

Las reacciones asociadas a la perfusión se manejaron mediante una reducción en la velocidad de perfusión junto con la administración de medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, antihistamínicos y/o corticoides. Sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes presentaron al menos una reacción asociada a la perfusión. La frecuencia de estas reacciones disminuyó con el tiempo. La mayoría de estas reacciones puede ser atribuida a la formación de anticuerpos IgG y/o activación del complemento. En un limitado número de pacientes se demostraron anticuerpos IgE (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La limitada información sugiere que el perfil de seguridad del tratamiento con Fabrazyme en pacientes pediátricos (mayores de 7 años) no es diferente de la observada en adultos.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Ello permite un monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a reportar cualquier sospecha de reacciones adversas.

4.9 Sobredosis

En los estudios 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 hereditaria heterogénea y multisistémica progresiva que afecta tanto a hombres como a mujeres. Se caracteriza por la deficiencia de α -galactosidasa. La actividad reducida o ausente de α -galactosidasa produce la acumulación de GL-3 en los lisosomas de muchos tipos celulares, incluyendo las células endoteliales y parenquimatosas, por último

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 35 mg**

llevando a deterioros clínicos con amenaza de vida como resultado de las complicaciones renales, cardíacas y cerebrovasculares.

Mecanismo de acción

El fundamento para la terapia de reemplazo enzimático es restaurar un nivel de actividad enzimática suficiente para eliminar el sustrato acumulado en los tejidos de los órganos; de esta manera, previniendo, estabilizando o revirtiendo la disminución progresiva en la función de estos órganos antes de que ocurra un daño irreversible.

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

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de Fabrazyme se evaluaron en un estudio con niños, un estudio de búsqueda de dosis, dos estudios doble ciego controlados con placebo y un estudio de extensión abierta tanto en pacientes varones como mujeres.

En el estudio de búsqueda de dosis, se evaluaron los efectos de 0,3, 1.0 y 3.0 mg/kg una vez cada 2 semanas y 1.0 y 3.0 mg/kg una vez cada 2 días. Se observó una reducción de la GL-3 en el riñón, corazón, piel y plasma con todas las dosis. La GL-3 plasmática se aclaró en una forma dosis dependiente, pero fue menos consistente en la dosis de 0,3 mg/kg. Además, las reacciones asociadas a la perfusión fueron dosis dependiente.

En el primer estudio clínico controlado con placebo, Fabrazyme fue efectivo en el aclaramiento de GL-3 desde el endotelio vascular del riñón después de 20 semanas de tratamiento. Este aclaramiento se alcanzó en 69% (20/29) de los pacientes tratados con Fabrazyme, pero en ninguno de los pacientes con placebo ($p < 0,001$). Este hallazgo fue además apoyado por una disminución estadísticamente significativa en las inclusiones de GL-3 en los riñones, corazón y piel combinados y en los órganos individuales en pacientes tratados con agalsidasa beta comparado con los pacientes con placebo ($p < 0,001$). El aclaramiento sostenido de la GL-3 desde el endotelio vascular del riñón luego del tratamiento con agalsidasa beta se demostró además en la extensión abierta de este estudio. Esto se alcanzó en 47 de los 49 pacientes (96%) con información disponible en el mes 6, y en 8 de los 8 pacientes (100%) con información disponible al final del estudio (hasta un total de cinco años de tratamiento). El aclaramiento de la GL-3 también se alcanzó en varios otros tipos de células del riñón. Los niveles plasmáticos de GL-3 se normalizaron rápidamente con el tratamiento y permanecieron normales durante 5 años.

La función renal, medida por tasa de filtración glomerular y creatinina sérica, así como por proteinuria, permaneció estable en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, el efecto del tratamiento con Fabrazyme sobre la función renal fue limitado en algunos pacientes con enfermedad renal avanzada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 35 mg**

Aunque no se ha realizado ningún estudio específico para evaluar el efecto sobre 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 reemplazo enzimático.

Se realizó otro estudio doble ciego, controlado con placebo, de 82 pacientes, para determinar si Fabrazyme reduciría la tasa de ocurrencia de enfermedad renal, cardíaca o cerebrovascular o muerte. La tasa de eventos clínicos fue sustancialmente más baja entre los pacientes tratados con Fabrazyme en comparación con los pacientes tratados con placebo (reducción del riesgo = 53% población con intención de tratar ($p=0,0577$); reducción del riesgo = 61% población por protocolo ($p=0,0341$)). Este resultado fue consistente a través de los eventos renales, cardíacos y cerebrovasculares.

Los resultados de estos estudios indican que el tratamiento con Fabrazyme a 1 mg/kg semana por medio proporciona beneficio clínico sobre resultados clínicos en pacientes con enfermedad de Fabry temprana y avanzada. Debido a que esta condición es lentamente progresiva, su detección y tratamiento temprano es crítico para alcanzar los mejores resultados.

En un estudio adicional, se reclutaron 21 pacientes varones para continuar el aclaramiento de la GL-3 en los tejidos renales y cutáneos con un régimen de dosificación alternativo. Después del tratamiento con 1 mg/kg semana por medio durante 24 semanas, un régimen de dosificación de 0,3 mg/kg cada 2 semanas durante 18 meses fue capaz de mantener el aclaramiento de la GL-3 celular en el endotelio capilar del riñón, otros tipos de células renales y la piel (endotelio capilar superficial de la piel) en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, con la dosis más baja, los anticuerpos IgG pueden jugar un rol con respecto al aclaramiento de la GL-3 en algunos pacientes. Debido a las limitaciones del diseño del estudio (pequeño número de pacientes), no se puede sacar una conclusión definitiva en relación al régimen de dosis de mantención, pero estos hallazgos sugieren que, después de una dosis de reducción inicial de 1,0 mg/kg cada 2 semanas, 0,3 mg/kg cada 2 semanas pueden ser suficientes en algunos pacientes para mantener el aclaramiento de la GL-3.

En el período post-comercialización, se ganó experiencia en pacientes que iniciaron tratamiento con una dosis de 1 mg/kg cada dos semanas y que posteriormente recibieron una dosis reducida por un período extendido. En algunos de estos pacientes, se reportaron espontáneamente aumentos en algunos de los siguientes síntomas: dolor, parestesia y diarrea, así como manifestaciones cardíacas, del sistema nervioso central y renales. Estos síntomas reportados se asemejan al curso natural de la enfermedad de Fabry.

Población pediátrica

En el estudio pediátrico abierto, dieciséis pacientes con enfermedad de Fabry (8-16 años de edad; 14 varones, 2 mujeres) habían sido tratados por un año. El aclaramiento de la GL-3 en el endotelio vascular superficial de la piel se alcanzó en todos los pacientes que habían acumulado GL-3 en el estado basal. Las 2 pacientes mujeres tenían poca o ninguna acumulación de GL-3 en el endotelio

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 35 mg**

vascular superficial de la piel en el estado basal, haciendo que esta conclusión sea aplicable sólo en pacientes varones.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de 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 que la dosis proporcional, debido a una disminución en el aclaramiento, indicando un aclaramiento saturado. La vida media de eliminación fue dosis dependiente y varió desde 45 a 100 minutos.

Después de 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 concentraciones plasmáticas C_{max} varió desde 2.000-3.500 ng/mL, mientras que el AUC_{inf} varió desde 370- 780 microg min/mL. El V_{ss} varió desde 8,3-40,8 L, el aclaramiento plasmático desde 119-345 mL/min. y la media de la vida media de eliminación desde 80-120 minutos.

La agalsidasa beta es una proteína y se espera que se degrade metabólicamente a través de hidrólisis péptica. Por consiguiente, no se espera que la insuficiencia hepática afecte la farmacocinética de la agalsidasa beta en una forma clínicamente significativa. La eliminación renal de agalsidasa beta se considera una vía menor de aclaramiento.

Población pediátrica

La farmacocinética de Fabrazyme también se evaluó en 15 pacientes pediátricos (8,5 a 16 años de edad que pesaban 27,1 a 64,9 kg). El aclaramiento de agalsidasa no fue influenciado por el peso en esta población. El aclaramiento basal era 77 mL/min con un volumen de distribución en estado estable (V_{ss}) de 2,6 L; la vida media fue 55 min. Después de la seroconversión de IgG, el aclaramiento disminuyó a 35 mL/min., el V_{ss} aumentó a 5,4 L, y la vida media aumentó a 240 min. El efecto neto de estos cambios después de la seroconversión fue un aumento de dos a tres veces en la exposición basado en el AUC y C_{max}. No se encontraron asuntos de seguridad no esperados en los pacientes con un aumento en la exposición después de la seroconversión.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 35 mg**

5.3 Datos de seguridad pre-clínica

Los datos no clínicos revelan que no existe riesgo especial para los humanos basado en los estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad con dosis única, de toxicidad con dosis repetidas y de toxicidad embrionaria/fetal. No se han realizado estudios en relación a otras etapas de desarrollo. No se espera potencial genotóxico ni carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

Fosfato monobásico de sodio monohidrato

Fosfato dibásico de sodio heptahidrato

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Vida Útil

3 años **almacenado entre 2 y 8°C**

Soluciones reconstituidas y diluidas

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigerador (2°C - 8°C).

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Fabrazyme 35 mg se suministra en frascos ampolla de vidrio transparente Tipo I de x mL para un solo uso. El cierre consta de un tapón de butilo siliconado y un precinto de aluminio con una cubierta rebatible de plástico de color púrpura.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 35 mg**

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo para concentrado para solución para perfusión tiene que ser reconstituido con agua para inyectables, diluido con solución intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% y luego administrado por perfusión intravenosa. Utilice una técnica aséptica.

1. Determine el número de frascos ampolla a ser reconstituidos basado en el peso de cada paciente individual y saque los frascos ampolla requeridos desde el refrigerador para permitir que alcancen la temperatura ambiente (en aproximadamente 30 minutos). Cada frasco ampolla de Fabrazyme es sólo para un único uso.

Reconstitución

2. Reconstituya cada frasco ampolla de Fabrazyme 35 mg con 7,2 mL de agua para inyectables. Evite el impacto violento del agua para inyectables sobre el polvo liofilizado y evite la formación de espuma. Esto se consigue añadiendo lentamente el agua para inyectables mediante goteo por la pared interior del frasco ampolla y no directamente sobre el liofilizado. Incline cada vial con cuidado y hágalo rotar suavemente. No invierta, gire ni agite el vial.

3. La solución reconstituida contiene 5 mg de agalsidasa beta por mL, y aparece como una solución clara incolora. El pH de la solución reconstituida es aproximadamente 7,0. Antes de la dilución, inspeccione visualmente la solución reconstituida en cada frasco ampolla por material particulado y decoloración. No utilice la solución si se observan partículas extrañas o si la dilución está decolorada.

4. Después de la reconstitución se recomienda diluir rápidamente los frascos ampolla para minimizar la formación de partículas proteicas a través del tiempo.

5. Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho se debe eliminar de acuerdo con las normativas locales.

Dilución

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

7. Elimine el aire contenido en la bolsa de perfusión para minimizar la interfase aire/líquido.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FABRAZYME LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN 35 mg**

8. Extraiga lentamente 7 mL (equivalente a 35 mg) de la solución reconstituida desde cada frasco ampolla hasta completar el volumen requerido para la dosis del paciente. No utilice agujas con filtro y evite la formación de espuma.

9. A continuación, inyecte lentamente la solución reconstituida directamente en la solución intravenosa 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. Determine el volumen total de solución de cloruro de sodio al 0,9% para perfusión (entre 50 y 500 mL) basado en la dosis individual. Para dosis menores a 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 sólo 500 mL. Invierta cuidadosamente o de un masaje suave a la bolsa de perfusión para mezclar la solución diluida. No sacuda ni agite excesivamente la bolsa de perfusión.

Administración

10. Se recomienda administrar la solución diluida mediante un filtro en línea de baja unión a proteínas de 0,2 μm para remover cualquier partícula proteica, lo cual no producirá ninguna pérdida de actividad de agalsidasa beta. La velocidad inicial de perfusión no debe ser mayor que 0,25 mg/min (15 mg/hora) para minimizar el potencial de ocurrencia de reacciones asociadas a la perfusión. Después que se establece la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión se puede aumentar gradualmente en las perfusiones posteriores.