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.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Fabrazyme contiene 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 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 nucleótida que la codificó son idénticas a las de la forma natural de la α-galactosidasa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.
Torta o 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.

En los ensayos clínicos se han empleado pautas posológicas alternativas. En uno de estos ensayos , después de una dosis inicial de 1 mg/kg cada 2 semanas durante 6 meses, la administración de 0,3 mg/kg cada 2 semanas podría mantener el aclaramiento de GL-3 en determinados tipos celulares en algunos pacientes; sin embargo, no se ha establecido la relevancia a largo plazo de estos hallazgos (ver sección 5.1).

La velocidad inicial de perfusión no debe exceder de 0,25 mg/min (15 mg/hora) para reducir al mínimo la posibilidad de que se produzcan reacciones asociadas con la perfusión. Una vez se haya determinado la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente en las perfusiones posteriores.

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
Pacientes con insuficiencia renal
No es necesario modificar 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 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 han realizado estudios en niños de 0 a 7 años de edad, por lo que actualmente no se puede recomendar una pauta posológica en este grupo de pacientes, ya que la seguridad y la eficacia aún no han sido establecidas. No es necesario modificar la dosis en niños de 8 a 16 años de edad.

Forma de administración
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-hαGAL) 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-hαGAL, 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 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 confirmó la presencia de ningún anticuerpo detectable 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-hαGAL 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 (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 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.

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.

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-hαGAL) 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-hαGAL tienen mayor posibilidad de experimentar reacciones asociadas a la perfusion. 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 post-comercialización se han notificado reacciones anafilactoides.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran por órganos y sistemas según su frecuencia (muy frecuentes: ≥ 1/10; frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10 y poco frecuentes ≥ 1/1000 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	---	dolor en las	dolor	---

musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		extremidades, mialgia, dolor de espalda, espasmos musculares, artralgia, opresión muscular, rigidez musculoesquelética	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 ≥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 y 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

La escasa información sugiere que el perfil de seguridad del tratamiento con Fabrazyme en los pacientes pediátricos (mayores de 7 años) no difiere del de los adultos.

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 nacional de notificación incluido en el Anexo V.

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 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, cardiacas 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 un estudio con niños; en un estudio de búsqueda de dosis; en dos estudios doble ciego controlados con placebo y una extensión abierta de uno de ellos, realizados en pacientes incluyendo varones y mujeres.

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, 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, para determinar si Fabrazyme reduciría el índice de aparición de enfermedad renal, cardiaca o cerebrovascular, o muerte. El índice de efectos clínicos fue sustancialmente más bajo entre los pacientes tratados con Fabrazyme en comparación con los pacientes tratados con placebo (reducción del riesgo = 53% población de intención de tratamiento (p=0,0577); (reducción del riesgo = 61 % población por protocolo (p=0,0341)). Este resultado fue consistente en los efectos renales, cardiacos y cerebrovasculares.

Los resultados de estos estudios indican que el tratamiento con Fabrazyme a una dosis de 1 mg/kg cada dos semanas proporciona beneficios clínicos respecto a las principales consecuencias clínicas en pacientes con enfermedad de Fabry temprana y avanzada. Debido a la progresión lenta de la enfermedad, su detección y tratamiento precoz es vital para conseguir los mejores resultados.

En un ensayo adicional, se incluyó a 21 pacientes varones para seguir el aclaramiento de la GL-3 en los tejidos renales y cutáneos con una pauta posológica alternativa. Después del tratamiento con 1 mg/kg en semanas alternas durante 24 semanas, una pauta posológica de 0,3 mg/kg cada 2 semanas durante 18 meses pudo mantener el aclaramiento de la GL-3 celular en el endotelio capilar del riñón, otros tipos de células renales y la piel (endotelio capilar cutáneo superficial) en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, con la dosis más baja, los anticuerpos anti-IgG pueden intervenir en el aclaramiento de la GL-3 en algunos pacientes. Debido a las limitaciones del diseño del ensayo (número reducido de pacientes), no se puede sacar una conclusión definitiva con respecto al régimen de mantenimiento de la dosis, pero estos hallazgos indican que, después de una dosis de impregnación 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.

Durante el periodo posterior a la comercialización del producto se ha adquirido experiencia sobre su uso en pacientes que iniciaron tratamiento con 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 cardiacas, del sistema nervioso central y renales. Estos síntomas descritos se asemejan a los que produce la evolución natural de la enfermedad de Fabry.

<u>Población pediátrica</u>
En el 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. 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.

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 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 microg.min/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 15 pacientes pediátricos (de 8,5 a 16 años de edad que pesaban entre 27,1 y 64,9 kg). El peso no tuvo ninguna influencia en el aclaramiento de agalsidasa en esta población. El valor inicial de aclaramiento era de 77 mL/min. con un volumen medio de distribución en estado estacionario (Vee) de 2,6 L; la semivida fue de 55 min. Tras la seroconversión de la IgG, el aclaramiento 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios no clínicos 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
Fosfato sódico monobásico monohidratado
Fosfato sódico dibásico heptahidratado

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este medicamento no se debe mezclar 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, las condiciones del medicamento previo a su uso son responsabilidad del usuario. La solución reconstituida no se debe almacenar y debería diluirse rápidamente. La solución diluida se puede mantener un máximo de 24 horas a una temperatura entre 2ºC y 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC).

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 se suministra en viales de vidrio transparente de 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.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo para concentrado para solución para perfusión debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables , diluirse en solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9% y administrarse mediante perfusión intravenosa. *Utilice una técnica aséptica*

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

Reconstitución

2. Reconstituya cada vial de Fabrazyme 35 mg con 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables . Evite el impacto violento del agua para preparaciones inyectables sobre el liofilizado 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. Incline cada vial con cuidado y hágalo rotar suavemente. No invierta ni agite el vial.

3. 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 diluirla, compruebe visualmente que la solución reconstituida de cada vial no contenga partículas ni haya cambiado de color. No utilice la solución si observa partículas extrañas o cambios de color.

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

5. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Dilución

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

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

8. Extraiga lentamente de cada vial 7 ml (equivalentes a 35 mg) de solución reconstituida hasta completar el volumen necesario 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 sódico 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 para perfusión de cloruro sódico al 0,9% (entre 50 y 500 ml) basándose en la dosis inicial. Para dosis inferiores 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. 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 no debe exceder de 0,25 mg/min (15 mg/hora) para reducir al mínimo la posibilidad de que se produzcan reacciones asociadas con la perfusión. Una vez se haya determinado la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente en las perfusiones posteriores.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/188/001-003

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: 03 de agosto de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fabrazyme 5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Fabrazyme contiene 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 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 nucleótida que la codificó son idénticas a las de la forma natural de la α-galactosidasa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.
Torta o 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 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.

En los ensayos clínicos se han empleado pautas posológicas alternativas. En uno de estos ensayos , después de una dosis inicial de 1 mg/kg cada 2 semanas durante 6 meses, la administración de 0,3 mg/kg cada 2 semanas podría mantener el aclaramiento de GL-3 en determinados tipos celulares en algunos pacientes; sin embargo, no se ha establecido la relevancia a largo plazo de estos hallazgos (ver sección 5.1).

La velocidad inicial de perfusión no debe exceder de 0,25 mg/min (15 mg/hora) para reducir al mínimo la posibilidad de que se produzcan reacciones asociadas con la perfusión. Una vez se haya determinado la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente en las perfusiones posteriores.

La perfusión de Fabrazyme en casa debe considerarse para pacientes con buena tolerancia a las perfusiones. La decisión de pasar a la perfusión en casa debe tomarse 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
Pacientes con insuficiencia renal
No es necesario modificar 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 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 han realizado estudios en niños de 0 a 7 años de edad, por lo que actualmente no se puede recomendar una pauta posológica en este grupo de pacientes, ya que la seguridad y la eficacia aún no han sido establecidas. No es necesario modificar la dosis en niños de 8 a 16 años de edad.

Forma de administración
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-hαGAL) 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-hαGAL, 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 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 confirmó la presencia de ningún anticuerpo detectable 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-hαGAL 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 (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 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.

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.

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-hαGAL) 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-hαGAL tienen mayor posibilidad de experimentar reacciones asociadas a la perfusion. Se han comunicado 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 post-comercialización se han notificado reacciones anafilactoides.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran por órganos y sistemas según su frecuencia (muy frecuentes: ≥ 1/10; frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10 y poco frecuentes ≥ 1/1000 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	---	dolor en las	dolor	---

musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		extremidades, mialgia, dolor de espalda, espasmos musculares, artralgia, opresión muscular, rigidez musculoesquelética	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 ≥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 y 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

La escasa información sugiere que el perfil de seguridad del tratamiento con Fabrazyme en los pacientes pediátricos (mayores de 7 años) no difiere del de los adultos.

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 nacional de notificación incluido en el Anexo V.

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 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, cardiacas 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 un estudio con niños; en un estudio de búsqueda de dosis; en dos estudios doble ciego controlados con placebo y una extensión abierta de uno de ellos, realizados en pacientes incluyendo varones y mujeres.

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, 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, para determinar si Fabrazyme reduciría el índice de aparición de enfermedad renal, cardiaca o cerebrovascular, o muerte. El índice de efectos clínicos fue sustancialmente más bajo entre los pacientes tratados con Fabrazyme en comparación con los pacientes tratados con placebo (reducción del riesgo = 53% población de intención de tratamiento (p=0,0577); (reducción del riesgo = 61 % población por protocolo (p=0,0341)). Este resultado fue consistente en los efectos renales, cardiacos y cerebrovasculares.

Los resultados de estos estudios indican que el tratamiento con Fabrazyme a una dosis de 1 mg/kg cada dos semanas proporciona beneficios clínicos respecto a las principales consecuencias clínicas en pacientes con enfermedad de Fabry temprana y avanzada. Debido a la progresión lenta de la enfermedad, su detección y tratamiento precoz es vital para conseguir los mejores resultados.

En un ensayo adicional, se incluyó a 21 pacientes varones para seguir el aclaramiento de la GL-3 en los tejidos renales y cutáneos con una pauta posológica alternativa. Después del tratamiento con 1 mg/kg en semanas alternas durante 24 semanas, una pauta posológica de 0,3 mg/kg cada 2 semanas durante 18 meses pudo mantener el aclaramiento de la GL-3 celular en el endotelio capilar del riñón, otros tipos de células renales y la piel (endotelio capilar cutáneo superficial) en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, con la dosis más baja, los anticuerpos anti-IgG pueden intervenir en el aclaramiento de la GL-3 en algunos pacientes. Debido a las limitaciones del diseño del ensayo (número reducido de pacientes), no se puede sacar una conclusión definitiva con respecto al régimen de mantenimiento de la dosis, pero estos hallazgos indican que, después de una dosis de impregnación 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.

Durante el periodo posterior a la comercialización del producto se ha adquirido experiencia sobre su uso en pacientes que iniciaron tratamiento con 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 cardiacas, del sistema nervioso central y renales. Estos síntomas descritos se asemejan a los que produce la evolución natural de la enfermedad de Fabry.

<u>Población pediátrica</u>
En el 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. 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.

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 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 microg.min/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 15 pacientes pediátricos (de 8,5 a 16 años de edad que pesaban entre 27,1 y 64,9 kg). El peso no tuvo ninguna influencia en el aclaramiento de agalsidasa en esta población. El valor inicial de aclaramiento era de 77 mL/min. con un volumen medio de distribución en estado estacionario (Vee) de 2,6 L; la semivida fue de 55 min. Tras la seroconversión de la IgG, el aclaramiento 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios no clínicos 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
Fosfato sódico monobásico monohidratado
Fosfato sódico dibásico heptahidratado

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este medicamento no se debe mezclar 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, las condiciones del medicamento previo a su uso son responsabilidad del usuario. La solución reconstituida no se debe almacenar y debería diluirse rápidamente. La solución diluida se puede mantener un máximo de 24 horas a una temperatura entre 2ºC y 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC).

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Fabrazyme 5 mg se suministra en viales de vidrio transparente de 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 debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables , diluirse en solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9% y administrarse mediante perfusión intravenosa. *Utilice una técnica aséptica*

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

Reconstitución

2. Reconstituya cada vial de Fabrazyme 5 mg con 1,1 ml de agua para preparaciones inyectables . Evite el impacto violento del agua para preparaciones inyectables sobre el liofilizado 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. Incline cada vial con cuidado y hágalo rotar suavemente. No invierta ni agite el vial.

3. 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 diluirla, compruebe visualmente que la solución reconstituida de cada vial no contenga partículas ni haya cambiado de color. No utilice la solución si observa partículas extrañas o cambios de color.

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

5. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Dilución

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

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

8. Extraiga lentamente de cada vial 1 ml (equivalentes a 5 mg) de solución reconstituida hasta completar el volumen necesario 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 sódico 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 para perfusión de cloruro sódico al 0,9% (entre 50 y 500 ml) basándose en la dosis inicial. Para dosis inferiores 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. 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 no debe exceder de 0,25 mg/min (15 mg/hora) para reducir al mínimo la posibilidad de que se produzcan reacciones asociadas con la perfusión. Una vez se haya determinado la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente en las perfusiones posteriores.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/188/004-006

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: 03 de agosto de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON EL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Genzyme Corp.
45, 51, 68, 74, 76 and 80 New York Avenue
Framingham
MA 01701-9322
EE.UU.

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk CB9 8PU
Reino Unido

Genzyme Ireland Ltd.
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe incluir el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes Periódicos de Seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con las autoridades nacionales competentes los detalles del programa educativo de la perfusión de Fabrazyme en casa, antes de implementar el programa a nivel nacional.

El TAC garantizará que a todos los profesionales sanitarios que se prevé prescriban/dispensen/usen Fabrazyme se les proporcione un material educacional para facilitar la formación de los pacientes/profesionales sanitarios y para guiar a los prescriptores respecto a la evaluación y selección de los pacientes y los requisitos organizativos para la perfusión en casa.

El material educacional debe contener lo siguiente:

- Manual de perfusión en casa para profesionales sanitarios
- Manuales de perfusión en casa para pacientes
- Ficha técnica o resumen de características del producto y prospecto

El material educacional para profesionales sanitarios debe incluir información sobre los siguientes elementos:

- Directrices sobre la evaluación y la selección de los pacientes y los requisitos organizativos para la perfusión en casa.
- Que es responsabilidad del médico prescriptor determinar qué pacientes son aptos para la administración de la perfusión en casa de Fabrazyme.
- Que es responsabilidad del médico prescriptor proporcionar la formación adecuada a las personas que no son profesionales sanitarios, como el propio paciente o un cuidador que vaya a realizar la administración en casa, si el médico al frente del tratamiento decide que es adecuado.
- Que es necesario revisar periódicamente la administración por parte del paciente o el cuidador para garantizar que se lleva a cabo de forma óptima.
- La formación que se proporcionará al paciente y/o cuidador debe incluir los siguientes elementos:
  - La importancia de seguir estrictamente la dosis prescrita y la velocidad de perfusión
  - Método de preparación y administración de Fabrazyme
  - Instrucciones de actuación ante posibles efectos adversos
  - Instrucciones para recurrir a profesionales sanitarios para recibir tratamiento urgente si se producen reacciones adversas durante una perfusión
  - La necesidad de buscar tratamiento urgente en caso de no conseguir acceso venoso o si hay escasa eficacia
  - La necesidad de mantener un diario para documentar cada tratamiento recibido en casa y llevarlo a cada visita
- Es responsabilidad del médico prescriptor verificar que las personas que no son profesionales sanitarios hayan adquirido todos los conocimientos necesarios y que Fabrazyme pueda ser administrado en casa de forma segura y eficaz.

El material educacional para pacientes debe incluir información sobre los siguientes elementos:

- El médico prescriptor puede decidir que Fabrazyme se administre en casa. El paciente y/o el cuidador discutirán y acordarán con el médico prescriptor el nivel de ayuda requerida para la perfusión en casa.
- El médico al frente del tratamiento será responsable de determinar qué pacientes son aptos para la administración en casa de Fabrazyme y de hacer las disposiciones necesarias para dicha administración, así como de la formación del paciente y/o cuidador en los conocimientos que sean necesarios para ello.
- Las personas que no son profesionales sanitarios deben adquirir todos los conocimientos necesarios antes de que Fabrazyme pueda ser administrado en casa de forma segura y eficaz.
- Su médico prescriptor proporcionará formación sobre los siguientes elementos:
  - La importancia de seguir estrictamente la dosis prescrita y la velocidad de perfusión
  - Método de preparación y administración de Fabrazyme
  - Instrucciones de actuación ante posibles efectos adversos
  - Instrucciones para recurrir a profesionales sanitarios para recibir tratamiento urgente si se producen reacciones adversas durante una perfusión
  - La necesidad de buscar tratamiento urgente en caso de no conseguir acceso venoso o si hay escasa eficacia
  - La necesidad de mantener un diario para documentar cada tratamiento recibido en casa y llevarlo a cada visita

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR, 1 VIAL, 5 VIALES, 10 VIALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fabrazyme 35 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
agalsidasa beta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 35 mg de agalsidasa beta.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
manitol
fosfato sódico monobásico, monohidratado
fosfato sódico dibásico, heptahidratado
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo para concentrado para solución para perfusión.
5 viales de polvo para concentrado para solución para perfusión.
10 viales de polvo para concentrado para solución para perfusión.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC).

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La solución que no se utilice debe desecharse.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular de la autorización de comercialización:
Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411DD Naarden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/188/001
EU/1/01/188/002
EU/1/01/188/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Fabrazyme 35 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Fabrazyme 35 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
agalsidasa beta
Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Genzyme Europe B.V. – NL
Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC)

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR, 1 VIAL, 5 VIALES, 10 VIALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fabrazyme 5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
agalsidasa beta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 5 mg de agalsidasa beta.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
manitol
fosfato sódico monobásico, monohidratado
fosfato sódico dibásico, heptahidratado
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo para concentrado para solución para perfusión.
5 viales de polvo para concentrado para solución para perfusión.
10 viales de polvo para concentrado para solución para perfusión.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC).

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La solución que no se utilice debe desecharse.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular de la autorización de comercialización:
Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411DD Naarden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/188/004
EU/1/01/188/005
EU/1/01/188/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Fabrazyme 5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Fabrazyme 5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
agalsidasa beta
Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Genzyme Europe B.V. – NL
Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC)

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Fabrazyme 35 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
Agalsidasa beta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:
1. Qué es Fabrazyme y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Fabrazyme
3. Cómo usar Fabrazyme
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Fabrazyme
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Fabrazyme y para qué se utiliza

Fabrazyme contiene el principio activo agalsidasa beta y se utiliza como terapia de sustitución enzimática en la enfermedad de Fabry, en la que el nivel de actividad enzimática de la α-galactosidasa es inexistente o inferior al normal. En los afectados por la enfermedad de Fabry, una sustancia grasa, denominada globotriaosilceramida (GL-3), no se elimina de las células del cuerpo y se va acumulando en las paredes de los vasos sanguíneos de los órganos.

Fabrazyme está indicado para el uso como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usa Fabrazyme

No use Fabrazyme
Si ha experimentado una reacción alérgica anafiláctica a la agalsidasa beta o si es alérgico (hipersensible) a cualquier otro componente de este medicamento (la lista figura en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Si está en tratamiento con Fabrazyme puede desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. Una reacción relacionada con la perfusión es cualquier efecto adverso que se produce durante la perfusión o hasta el final del día de la perfusión (ver sección 4). Si experimenta una reacción como esta, debe **decírselo a su médico inmediatamente**. Puede que necesite otros medicamentos para prevenir este tipo de reacciones.

Niños y adolescentes
No se han realizado estudios clínicos en niños de 0 a 7 años y, por tanto, no se pueden recomendar dosis para este grupo de edad.

Interacción de Fabrazyme con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o tuviera que tomar cualquier otro medicamento.
Informe a su médico si utiliza otros medicamentos que contienen cloroquina, amiodarona, benoquin o gentamicina. Existe un riesgo teórico de reducción de la actividad de la agalsidasa beta.

Embarazo, lactancia y fertilidad
No se recomienda el uso de Fabrazyme durante el embarazo. No hay experiencia en la utilización de Fabrazyme en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de Fabrazyme durante el período de lactancia. Fabrazyme puede pasar a la leche materna. No se han realizado estudios para examinar los efectos de Fabrazyme en la fertilidad.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas
No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si experimenta mareos, somnolencia, vértigo o desvanecimientos durante o poco después de la administración de Fabrazyme (ver sección 4). Hable primero con su médico.

3. Cómo usar Fabrazyme

Fabrazyme se administra mediante goteo en una vena (mediante perfusión intravenosa). Se suministra en forma de polvo que se mezclará con agua estéril antes de administrarse (ver información destinada a los profesionales sanitarios al final de este prospecto).
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Fabrazyme sólo se usa bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Fabry. En caso de cumplir ciertos criterios, puede que su médico considere que puede recibir el tratamiento en casa. Póngase en contacto con su médico si desea recibir el tratamiento en casa.

La dosis recomendada de Fabrazyme para adultos es de 1 mg/kg de peso corporal, una vez cada 2 semanas. No es necesario cambiar la dosis en pacientes con enfermedades renales.

Uso en niños y adolescentes
La dosis recomendada de Fabrazyme para niños y adolescentes de 8 a 16 años es de 1 mg/kg de peso corporal, una vez cada 2 semanas. No es necesario cambiar la dosis en pacientes con enfermedad renal.

Si usted usa más Fabrazyme del que debiera:
Se ha demostrado que dosis de hasta 3 mg/kg de peso corporal son seguras.

Si olvidó usar Fabrazyme:
Si se le ha olvidado una perfusión de Fabrazyme, póngase en contacto con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En los estudios clínicos, los efectos adversos se observaron principalmente mientras los pacientes estaban recibiendo el medicamento o poco después (“reacciones relacionadas con la perfusión”). Se han comunicado reacciones alérgicas graves potencialmente mortales (“reacciones anafilácticas”) en algunos pacientes. Si sufre algún efecto adverso grave, **póngase en contacto con su médico inmediatamente**.

Algunos síntomas muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 personas) incluyen escalofríos, fiebre, sensación de frío, náuseas, vómitos, cefaleas y sensaciones anormales en la piel como ardor u hormigueo. Puede que su médico decida reducir la velocidad de perfusión o administrar medicamentos adicionales para evitar que ocurran tales reacciones.

Lista de otros efectos adversos:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- dolor torácico
- somnolencia
- fatiga
- aumento del ritmo cardíaco
- rubefacción
- dificultad respiratoria
- dolor abdominal
- dolor
- palidez
- dolor de espalda
- sensación de opresión en la garganta
- picor
- erupción
- mareos
- secreción lagrimal anormal
- ritmo cardíaco bajo
- palpitaciones
- debilidad
- letargo
- descenso de la sensibilidad al dolor
- acúfenos
- síncope
- ardor
- congestión nasal
- tos
- sibilancia
- diarrea
- molestias abdominales
- urticaria
- rojez
- hinchazón en la cara
- dolor en las extremidades
- dolores musculares
- dolor en las articulaciones
- nasofaringitis
- aumento de la presión arterial
- disminución de la tensión arterial
- sofocos
- hinchazón repentina de la cara o la garganta
- molestias torácicas
- sensación de calor
- edema en las extremidades
- edema facial
- hipertermia
- vértigo
- dificultad respiratoria exacerbada
- disminución de la sensibilidad de la boca
- molestias estomacales
- tirantez muscular
- rigidez musculoesquelética
- espasmos musculares

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- temblor
- picor de ojos
- frecuencia cardiaca baja debido a trastornos de conducción
- ojos rojos
- inflamación del oído
- aumento de la sensibilidad al dolor
- dolor de oídos
- broncospasmo
- congestión de las vías respiratorias superiores
- dolor de garganta
- rinorrea
- erupción en la piel de color rojo
- respiración rápida
- ardor de corazón
- erupción en la piel que produce picor
- molestias cutáneas
- (manchas moradas) despigmentación cutánea
- sensación de frío y calor
- dolor musculoesquelético
- frío en las extremidades
- dificultad para tragar
- rinitis
- coagulación en el lugar de la perfusión
- dolor en el lugar de la perfusión
- síndrome similar a la gripe
- despigmentación cutánea

- reacción en el lugar de la perfusión
- malestar
- edema

Frecuencia no conocida (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

- niveles más bajos de oxígeno en sangre
- inflamación grave de los vasos sanguíneos

En algunos pacientes tratados inicialmente con la dosis recomendada y cuya dosis se redujo posteriormente durante un periodo adicional se observaron con más frecuencia ciertos síntomas de la enfermedad de Fabry.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Fabrazyme

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de 'CAD'. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales no abiertos
Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC).

Soluciones reconstituidas y diluidas
La solución reconstituida no debe almacenarse y debería diluirse rápidamente. La solución diluida se puede mantener un máximo de 24 horas a una temperatura entre 2ºC y 8°C.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Fabrazyme

- El principio activo es agalsidasa beta, un vial contiene 35 mg.
- Los demás componentes son:
  - Manitol
  - Fosfato sódico monobásico, monohidratado
  - Fosfato sódico dibásico, heptahidratado

Aspecto del producto y contenido del envase

Fabrazyme se presenta como polvo de color blanco a blanquecino. Después de la reconstitución, es un líquido transparente, incoloro, sin materia extraña. La solución reconstituida debe ser diluida posteriormente. Contenido de los envases: 1, 5 y 10 viales por caja. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización
Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411DD Naarden, Países Bajos.

Responsable de la fabricación
Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Reino Unido.

Genzyme Ireland Ltd. IDA Industrial Park. Old Kilmeaden Road. Waterford. Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 9705300

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Genzyme GmbH
Tel: +49 (0)6102 3674 0

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα/Κύπρος
sanofi-aventis AEBE (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 900 1600

España
Genzyme, S.L.U.
Tel: +34 93 485 94 00

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Genzyme S.A.S.
Tél: +33 (0) 825 825 863

Magyarország
sanofi-aventis Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 422 0100

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom/Ireland
Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

La última revisión de este prospecto fue en

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario

Instrucciones de uso – reconstitución, dilución y administración

El polvo para concentrado para solución para perfusión debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables, diluirse en solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9% y administrarse mediante **perfusión** intravenosa.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, la conservación y las condiciones durante el uso son responsabilidad del usuario. La solución reconstituida no se puede almacenar y se debe diluir sin demora; sólo la solución diluida se puede mantener hasta 24 horas a 2ºC -8º C.

Utilice una técnica aséptica

1. Calcule el número de viales necesarios para la reconstitución en función del peso de cada paciente y saque los viales necesarios de la nevera para que se estabilicen a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos) Fabrazyme no debe administrarse como parte de una mezcla con otros medicamentos en la misma perfusión.

Reconstitución

2. Reconstituya cada vial de Fabrazyme 35 mg con 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables. Evite el impacto violento del agua para preparaciones inyectables sobre el liofilizado, y evite 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. Incline cada vial con cuidado y hágalo rotar suavemente. No invierta ni agite el vial.

3. 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, compruebe visualmente que la solución reconstituida de cada vial no contenga partículas ni haya cambiado de color. No utilice la solución si observa partículas extrañas o cambios de color.

4. Después de la reconstitución, se recomienda diluir rápidamente los viales, para minimizar la formación de partículas proteicas al transcurrir el tiempo.

5. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales residuales se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Dilución

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

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

8. Extraiga lentamente de cada vial 7,0 ml (equivalentes a 35 mg) de solución reconstituida hasta completar el volumen necesario 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 sódico 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 para perfusión de cloruro sódico al 0,9% (entre 50 y 500 ml) basándose en la dosis inicial. Para dosis inferiores 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. 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 no debe exceder los 0,25 mg/min (15 mg/hora) para reducir al mínimo la posibilidad de que se produzcan reacciones asociadas con la perfusión. Una vez se haya determinado la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente en las perfusiones posteriores.

Prospecto: Información para el usuario

Fabrazyme 5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
Agalsidasa beta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:
1. Qué es Fabrazyme y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Fabrazyme
3. Cómo usar Fabrazyme
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Fabrazyme
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Fabrazyme y para qué se utiliza

Fabrazyme contiene el principio activo agalsidasa beta y se utiliza como terapia de sustitución enzimática en la enfermedad de Fabry, en la que el nivel de actividad enzimática de la α-galactosidasa es inexistente o inferior al normal. En los afectados por la enfermedad de Fabry, una sustancia grasa, denominada globotriaosilceramida (GL-3), no se elimina de las células del cuerpo y se va acumulando en las paredes de los vasos sanguíneos de los órganos.

Fabrazyme está indicado para el uso como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usa Fabrazyme

No use Fabrazyme
Si ha experimentado una reacción alérgica anafiláctica a la agalsidasa beta o si es alérgico (hipersensible) a cualquier otro componente de este medicamento (la lista figura en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Si está en tratamiento con Fabrazyme puede desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. Una reacción relacionada con la perfusión es cualquier efecto adverso que se produce durante la perfusión o hasta el final del día de la perfusión (ver sección 4). Si experimenta una reacción como esta, debe **decírselo a su médico inmediatamente**. Puede que necesite otros medicamentos para prevenir este tipo de reacciones.

Niños y adolescentes
No se han realizado estudios clínicos en niños de 0 a 7 años y, por tanto, no se pueden recomendar dosis para este grupo de edad.

Interacción de Fabrazyme con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o tuviera que tomar cualquier otro medicamento.
Informe a su médico si utiliza otros medicamentos que contienen cloroquina, amiodarona, benoquin o gentamicina. Existe un riesgo teórico de reducción de la actividad de la agalsidasa beta.

Embarazo, lactancia y fertilidad
No se recomienda el uso de Fabrazyme durante el embarazo. No hay experiencia en la utilización de Fabrazyme en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de Fabrazyme durante el período de lactancia. Fabrazyme puede pasar a la leche materna. No se han realizado estudios para examinar los efectos de Fabrazyme en la fertilidad.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas
No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si experimenta mareos, somnolencia, vértigo o desvanecimientos durante o poco después de la administración de Fabrazyme (ver sección 4). Hable primero con su médico.

3. Cómo usar Fabrazyme

Fabrazyme se administra mediante goteo en una vena (mediante perfusión intravenosa). Se suministra en forma de polvo que se mezclará con agua estéril antes de administrarse (ver información destinada a los profesionales sanitarios al final de este prospecto).
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico

Fabrazyme sólo se usa bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Fabry. En caso de cumplir ciertos criterios, puede que su médico considere que puede recibir el tratamiento en casa. Póngase en contacto con su médico si desea recibir el tratamiento en casa.

La dosis recomendada de Fabrazyme para adultos es de 1 mg/kg de peso corporal, una vez cada 2 semanas. No es necesario cambiar la dosis en pacientes con enfermedades renales.

Uso en niños y adolescentes
La dosis recomendada de Fabrazyme para niños y adolescentes de 8 a 16 años es de 1 mg/kg de peso corporal, una vez cada 2 semanas. No es necesario cambiar la dosis en pacientes con enfermedad renal.

Si usted usa más Fabrazyme del que debiera:
Dosis de hasta 3 mg/kg de peso corporal se han mostrado seguras.

Si olvidó usar Fabrazyme:
Si se le ha olvidado una perfusión de Fabrazyme, póngase en contacto con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En los estudios clínicos, los efectos adversos se observaron principalmente mientras los pacientes estaban recibiendo el medicamento o poco después (“reacciones relacionadas con la perfusión”). Se han comunicado reacciones alérgicas graves potencialmente mortales (“reacciones anafilactoides”) en algunos pacientes. Si sufre algún efecto adverso grave, **póngase en contacto con su médico inmediatamente**.

Algunos síntomas muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) incluyen escalofríos, fiebre, sensación de frío, náuseas, vómitos, cefaleas y sensaciones anormales en la piel como ardor u hormigueo. Puede que su médico decida reducir la velocidad de perfusión o administrar medicamentos adicionales para evitar que ocurran tales reacciones.

Lista de otros efectos adversos:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- dolor torácico
- somnolencia
- fatiga
- aumento del ritmo cardíaco
- rubefacción
- dificultad respiratoria
- dolor abdominal
- dolor
- palidez
- dolor de espalda
- estrechezsensación de opresión en la garganta
- picor
- erupción
- mareos
- secreción lagrimal anormal
- ritmo cardíaco bajo
- palpitaciones
- debilidad
- letargo
- descenso de la sensibilidad al dolor
- acúfenos
- síncope
- ardor
- congestión nasal
- tos
- sibilancia
- diarrea
- molestias abdominales
- urticaria
- rojez
- hinchazón en la cara
- dolor en las extremidades
- dolores musculares
- dolor en las articulaciones
- nasofaringitis
- aumento de la presión arterial
- disminución de la tensión arterial
- sofocos
- hinchazón repentina de la cara o la garganta
- molestias torácicas
- sensación de calor
- edema en las extremidades
- edema facial
- hipertermia
- vértigo
- dificultad respiratoria exacerbada
- disminución de la sensibilidad de la boca
- molestias estomacales
- tirantez muscular
- rigidez musculoesquelética
- espasmos musculares

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 personas):

- temblor
- picor de ojos
- frecuencia cardiaca baja debido a trastornos de conducción
- ojos rojos
- inflamación del oído
- aumento de la sensibilidad al dolor
- dolor de oídos
- broncospasmo
- congestión de las vías respiratorias superiores
- dolor de garganta
- rinorrea
- erupción en la piel de color rojo
- respiración rápida
- ardor de corazón
- erupción en la piel que produce picor
- molestias cutáneas
- (manchas moradas) despigmentación cutánea
- sensación de frío y calor
- dolor musculoesquelético
- frío en las extremidades
- dificultad para tragar
- rinitis
- coagulación en el lugar de la perfusión

- dolor en el lugar de la perfusión
- reacción en el lugar de la perfusión
- síndrome similar a la gripe
- malestar
- despigmentación cutánea
- edema

Frecuencia no conocida (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

- niveles más bajos de oxígeno en sangre
- inflamación grave de los vasos sanguíneos

En algunos pacientes tratados inicialmente con la dosis recomendada y cuya dosis se redujo posteriormente durante un periodo adicional se observaron con más frecuencia ciertos síntomas de la enfermedad de Fabry.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Fabrazyme

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de 'CAD'. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales no abiertos
Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC).

Soluciones reconstituidas y diluidas
La solución reconstituida no debe almacenarse y debería diluirse rápidamente. La solución diluida se puede mantener un máximo de 24 horas a una temperatura entre 2ºC y 8°C.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Fabrazyme

- El principio activo es agalsidasa beta, un vial contiene 5 mg.
- Los demás componentes son:
  - Manitol
  - Fosfato sódico monobásico, monohidratado
  - Fosfato sódico dibásico, heptahidratado

Aspecto del producto y contenido del envase

Fabrazyme se presenta como polvo de color blanco a blanquecino. Después de la reconstitución, es un líquido transparente, incoloro, sin materia extraña. La solución reconstituida debe ser diluida

posteriormente. Contenido de los envases: 1, 5 y 10 viales por caja. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización
Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411DD Naarden, Países Bajos.

Responsable de la fabricación
Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Reino Unido.

Genzyme Ireland Ltd. IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road. Waterford, Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 9705300

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Genzyme GmbH
Tel: +49 (0)6102 3674 0

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα/Κύπρος
sanofi-aventis AEBE (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 900 1600

España
Genzyme, S.L.U.
Tel: +34 93 485 94 00

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Genzyme S.A.S.
Tél: +33 (0) 825 825 863

Magyarország
sanofi-aventis Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 422 0100

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom/Ireland
Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

La última revisión de este prospecto fue en

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario

Instrucciones de uso – reconstitución, dilución y administración

El polvo para concentrado para solución para perfusión debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables, diluirse en solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9% y administrarse mediante **perfusión** intravenosa.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, la conservación y las condiciones durante el uso son responsabilidad del usuario. La solución reconstituida no se puede almacenar y se debe diluir sin demora; sólo la solución diluida se puede mantener hasta 24 horas a 2ºC -8º C.

Utilice una técnica aséptica

1. Calcule el número de viales necesarios para la reconstitución en función del peso de cada paciente y saque los viales necesarios de la nevera para que se estabilicen a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos) Fabrazyme no debe administrarse como parte de una mezcla con otros medicamentos en la misma perfusión.

Reconstitución

2. Reconstituya cada vial de Fabrazyme 5 mg con 1,1 ml de agua para preparaciones inyectables. Evite el impacto violento del agua para preparaciones inyectables sobre el liofilizado, y evite

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. Incline cada vial con cuidado y hágalo rotar suavemente. No invierta ni agite el vial.

3. 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, compruebe visualmente que la solución reconstituida de cada vial no contenga partículas ni haya cambiado de color. No utilice la solución si observa partículas extrañas o cambios de color.

4. Después de la reconstitución, se recomienda diluir rápidamente los viales, para minimizar la formación de partículas proteicas al transcurrir el tiempo.

5. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales residuales se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Dilución

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

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

8. Extraiga lentamente de cada vial 1,0 ml (equivalentes a 5 mg) de solución reconstituida hasta completar el volumen necesario 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 sódico 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 para perfusión de cloruro sódico al 0,9% (entre 50 y 500 ml) basándose en la dosis inicial. Para dosis inferiores 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. 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 no debe exceder los 0,25 mg/min (15 mg/hora) para reducir al mínimo la posibilidad de que se produzcan reacciones asociadas con la perfusión. Una vez se haya determinado la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente en las perfusiones posteriores.