



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N° **5096**

BUENOS AIRES, **02 SEP 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009091-10-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FABRAZYME / AGALSIDASA BETA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 5mg y 35mg, aprobada por Certificado N° 52.223.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y las Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 103 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

RA  
OS  
H



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN Nº **5096**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FABRAZYME / AGALSIDASA BETA, aprobada por Certificado N° 52.223 y Disposición N° 3498/05, propiedad de la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 8 a 18, 19 a 29 y 30 a 40.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3498/05 los prospectos autorizados por las fojas 8 a 18, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.223 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento

RA  
CS  
A



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº 5096

de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-009091-10-4

DISPOSICION Nº

5096

js

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

RA  
CS  
A



Ministerio de Salud  
 Secretaría de Políticas,  
 Regulación e Institutos  
 A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5096** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.223 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FABRAZYME / AGALSIDASA BETA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 5mg y 35mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3498/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019209-04-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6126/07.-	Prospectos de fs. 8 a 18, 19 a 29 y 30 a 40, corresponde desglosar de fs. 8 a 18.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.223 en la

Ciudad de Buenos Aires, a los días **02 SEP 2010**, del mes de ..... de 2010

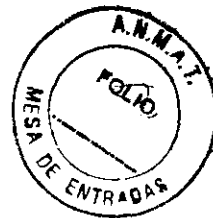
Expediente N° 1-0047-0000-009091-10-4

DISPOSICIÓN N°

*RA*  
*CS*

**5096**

DR. CARLOS CHIALE  
 INTERVENTOR  
 ANMAT



5096

**Fabrazyme®**  
**Agalsidasa beta**  
**Para infusión intravenosa**

**Venta bajo receta**

**Industria Estadounidense**

#### **FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

**Fabrazyme® 35 mg:** *Cada frasco ampolla contiene polvo liofilizado para reconstituir:*

Principio activo: agalsidasa beta 37 mg.

Excipientes: manitol 222 mg, fosfato monobásico de sodio monohidrato 20,4 mg, fosfato dibásico de sodio heptahidrato 59,2 mg.

Una vez reconstituido con 7,2 mL de agua para preparaciones inyectables, cada frasco ampolla de Fabrazyme contiene 5 mg/mL (35 mg/7 mL) de agalsidasa beta. La solución reconstituida tiene que diluirse posteriormente (ver Administración)

**Fabrazyme® 5 mg:** *Cada frasco ampolla contiene polvo liofilizado para reconstituir:*

Principio activo: agalsidasa beta 5,5 mg.

Excipientes: manitol 33,0 mg, fosfato monobásico de sodio monohidrato 3,0 mg, fosfato dibásico de sodio heptahidrato 8,8 mg.

Una vez reconstituido con 1,1 mL de agua para preparaciones inyectables, cada frasco ampolla de Fabrazyme contiene 5 mg/mL (5 mg/1 mL) de agalsidasa beta. La solución reconstituida tiene que diluirse posteriormente (ver Administración)

#### **FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo liofilizado para reconstituir, inyectable por infusión intravenosa

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

La agalsidasa beta es una forma recombinante de la  $\alpha$ -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  $\alpha$ -galactosidasa.

#### **INDICACIONES**

Fabrazyme está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (déficit de  $\alpha$ -galactosidasa A).

#### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

##### **Propiedades farmacodinámicas**

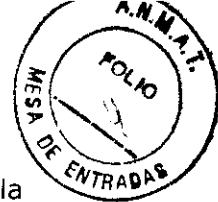
Grupo farmacoterapéutico: Producto del tracto alimentario y del metabolismo - enzimas, código ATC: A16AB04 agalsidasa beta.

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  $\alpha$ -galactosidasa. La actividad reducida o inexistente de la  $\alpha$ -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, cardíacas y cerebrovasculares. 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.

ER  
CC  
AS

**Fabrazyme**  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hufenbach  
PRESIDENTE

DE ARGENTINA S.A.  
CALLE M... R... NA



5096

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.

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, cardíaca 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, cardíacos 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 el estudio pediátrico de carácter abierto, dieciséis pacientes con la enfermedad de Fabry (8-16 años de edad; 14 varones, 2 mujeres) habían sido tratados durante un*

MAF  
CVA

genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hufenbach  
AGENTE

S. F. NAVARRO HUFENBACH  
AGENTE

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.

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.

### 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 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.

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.

### 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.

LA  
CH  
H

3 genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hufentach  
PRESIDENTE

5098



La dosis recomendada de Fabrazyme es de 1 mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada 2 semanas por perfusión intravenosa. Para las instrucciones de preparación y administración, ver Instrucciones de uso.

*En los ensayos clínicos se han empleado pautas posológicas alternativas. En uno de estos ensayos, después de una dosis inicial de 1mg/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 Propiedades Farmacodinámicas).*

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.

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

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Fabrazyme en pacientes mayores de 65 años.

#### Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios en niños de 0 a 7 años de edad 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.

#### Instrucciones de uso

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 frascos ampolla necesarios para la reconstitución en función del peso de cada paciente y saque los frascos ampolla necesarios de la nevera para que se estabilicen a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Cada frasco ampolla de Fabrazyme es para un único uso.

#### Reconstitución

2. Reconstituya cada frasco ampolla 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 frasco ampolla y no directamente sobre el liofilizado. Incline cada frasco ampolla con cuidado y hágalo rotar suavemente. No invierta ni agite el frasco ampolla.

Reconstituya cada frasco ampolla 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 frasco ampolla y no directamente sobre el liofilizado. Incline cada frasco ampolla con cuidado y hágalo rotar suavemente. No invierta ni agite el frasco ampolla.

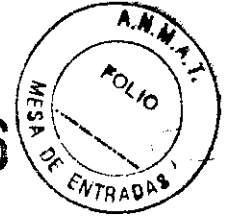
3. La solución, una vez reconstituida, contiene 5 mg de agalsidasa beta por ml, y presenta una apariencia transparente e incolora. El pH de la solución reconstituida es aproximadamente de 7,0. Antes de diluirla, compruebe visualmente que la solución reconstituida de cada frasco ampolla no contenga

AA  
CIV

  
4g Fabrazyme  
ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hulenbach  
PRESIDENTE



5096



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 frascos ampolla 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 frasco ampolla la solución reconstituída (7 mL equivalentes a 35 mg ó 1 mL equivalente a 5 mg) 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 reconstituída 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  $\mu$ m 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.

#### CONTRAINDICACIONES

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

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

##### Desarrollo de anticuerpos

*Puesto que la agalsidasa beta ( $\alpha$ -galactosidasa A humana recombinante o r-haGAL) 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-haGAL, 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*

RA  
COP/AS

5  
genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Somio E. Navarro Hulenbach



5096

títulos (basada en una reducción  $\geq 4$  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 a la infusión**

Los pacientes con anticuerpos a la r-haGAL 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 Reacciones Adversas**). La situación 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 Reacciones Adversas**). 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 ( $\sim 0,15$  mg/min.; 10 mg/hora) y/o tratamiento previo con antihistamínicos, paracetamol, ibuprofeno y/o corticosteroides.

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

Un reducido número de pacientes experimentó reacciones indicativas de una 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 ha vuelto 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 ( $\frac{1}{2}$  de la dosis terapéutica a  $\frac{1}{25}$  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 puede aumentarse gradualmente en función de la tolerancia.

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

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

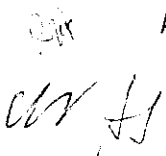
### **Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**

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 con medicamentos 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  $\alpha$ -galactosidasa.

### **Carcinogénesis, Mutagénesis (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.





### Embarazo y Lactancia

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

Los estudios en animales no señalan la existencia de efectos nocivos directos o indirectos sobre el desarrollo embrionario/fetal (**ver Carcinogénesis, mutagénesis**).

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

*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.*

### Uso Pediátrico

No se han realizado estudios en niños de 0 a 7 años de edad 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.

### Uso Geriátrico

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Fabrazyme en pacientes mayores de 65 años.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas con Fabrazyme.

### REACCIONES ADVERSAS

*En la siguiente tabla se enumeran por sistemas orgánicos y frecuencia (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  y poco frecuentes  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) las reacciones adversas (RAM) relacionadas con Fabrazyme, administrado a una dosis de 1 mg/kg, descritas en ensayos clínicos en un total de 168 pacientes (154 varones y 14 mujeres) tratados durante un período mínimo de una única perfusión hasta un período máximo de 5 años. La aparición de una RAM en un solo paciente se define como poco frecuente dado el número relativamente pequeño de pacientes tratados. Las RAMs notificadas solamente durante el período posterior a la comercialización también se incluyen en la siguiente tabla en una categoría de frecuencia "desconocida". Las RAMs, en cuanto a su gravedad, fueron en su mayoría leves o moderadas:*

### Frecuencia de los efectos adversos relacionados con el tratamiento con Fabrazyme

Sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia desconocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>		nasofaringitis	rinitis	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				reacción anafilactoide
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea, parestesia	mareos, somnolencia, hipoestesia, ardor, letargo, síncope	hiperestesia, temblor	

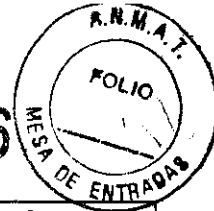
5096



<b>Trastornos oculares</b>	---	<i>aumento de la lacrimación</i>	<i>prurito ocular, hiperemia ocular</i>	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	---	<i>acúfenos, vértigo</i>	<i>inflamación auricular, dolor de oído</i>	
<b>Trastornos cardíacos</b>	---	<i>taquicardia, bradicardia, palpitaciones</i>	<i>bradicardia sinusal</i>	
<b>Trastornos vasculares</b>	---	<i>rubefacción, hipertensión, palidez, hipotensión, eritema</i>	<i>frialdad periférica</i>	---
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	---	<i>disnea, congestión nasal, opresión en la garganta, sibilancia, tos, disnea exacerbada</i>	<i>broncospasmo, dolor faringolaríngeo, rinorrea, taquipnea, congestión de las vías respiratorias superiores</i>	<i>hipoxia</i>

Handwritten signature or initials in the left margin.

5096



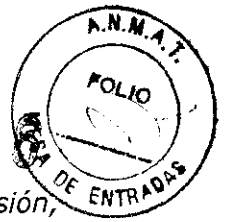
<b>Sistema orgánico</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia desconocida</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<i>náuseas, vómitos</i>	<i>dolor abdominal, dolor abdominal superior, molestias abdominales, molestias estomacales, hipoestesia oral, diarrea</i>	<i>dispepsia, disfagia</i>	---
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	---	<i>prurito, urticaria, exantema, eritema, prurito generalizado, exantema angioneurótico, tumefacción facial, exantema maculopapuloso</i>	<i>livedo reticularis, exantema eritematoso, exantema pruriginoso, despigmentación cutánea, molestias cutáneas</i>	<i>vasculitis leucocitoclástica</i>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	---	<i>dolor en las extremidades, mialgia, dolor de espalda, calambres musculares, artralgia, opresión muscular, rigidez musculoesquelética</i>	<i>dolor musculoesquelético</i>	---
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<i>escalofríos, pirexia, sensación de frío</i>	<i>fatiga, molestias torácicas, sensación de calor, edema periférico, dolor, astenia, dolor torácico, edema facial, hipertermia</i>	<i>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</i>	---
<b>Investigaciones</b>				<i>Descenso en la saturación de oxígeno</i>

Para los fines de esta tabla, un  $\geq 1\%$  se define como acontecimientos que ocurren en 2 o más pacientes.

La terminología de los efectos adversos se basa en el Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

Las reacciones asociadas con la perfusión consistieron sobre todo en fiebre y escalofríos. Los síntomas adicionales considerados de leves a moderados incluyeron: disnea, hipoxia (descenso en la saturación de oxígeno), opresión en la garganta,

509



*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 mostraron anticuerpos IgE (**ver Advertencias y precauciones especiales de empleo**).*

#### Pacientes pediátricos

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.

#### **SOBREDOSIS**

No se han notificado casos de sobredosis. En los ensayos clínicos se utilizaron dosis de hasta 3 mg/kg de peso corporal.

#### **En Argentina:**

En caso de administración accidental o de ser considerarlo necesario por el profesional médico, consultar a los siguientes centros especializados: Centro de Intoxicaciones del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, teléfono 4962-6666, Hospital de Niños Pedro Elizalde, teléfono 4300-2115, Hospital Posadas, teléfono 4658-7777.

#### **En Uruguay:**

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o Contactar al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT): Hospital de Clínicas, Avenida Italia s/n Piso 7 TEL: (02) 1722.

#### **Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de incompatibilidad, Fabrazyme no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma perfusión.

#### **Soluciones reconstituidas y diluidas:**

Desde el punto de vista microbiológico el medicamento debe utilizarse inmediatamente. *Si no se utiliza de inmediato, las condiciones del medicamento previo a su uso son responsabilidad del usuario.* 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 2°C y 8°C.

#### **Precauciones especiales de conservación**

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C.

#### **Naturaleza y contenido del envase**

Torta o polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

Fabrazyme 35 mg se suministra en frascos ampolla 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.

Fabrazyme 5 mg se suministra en frascos ampolla 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.

*SA*  
**genzyme**  
 DE ARGENTINA S.A.  
 Sergio F. Navarro Hufenbach  
 PRESIDENTE

5096



**Mantener fuera del alcance de los niños.**

Fabricado por:  
Genzyme Corporation,  
500 Kendall Street,  
Cambridge, MA 02142  
EEUU  
Industria Estadounidense

**Importado y distribuido por:**

**En Argentina:**

Genzyme de Argentina S.A.  
Fondo de la Legua 161, (B1609JEB)  
Boulogne, Buenos Aires, Argentina  
Tel: 011-4708-6900  
e-mail: genzymear@genzyme.com  
Dir. Téc.: Darío Letzen, Farmacéutico  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 52.223

**En Uruguay:**

Genzyme Uruguay S.A.  
Rincón 487, Esc. 605, Montevideo, Uruguay  
Telefax: 9168048 y 9168049  
D.T.: Q.F. Marina Monteiro  
Ley 15443  
Reg. M.S.P. N° 42573 (35 mg) y 42574 (5 mg)

Fecha de la revisión del texto: 06 de Mayo de 2010

Revisión SmPC 01/2010.

FABRAZYME y Genzyme son marcas registradas de Genzyme Corporation.

*Handwritten initials and signature:*  
RR  
6/27/10  
[Signature]