

FABRAZYME[®]

(beta-agalsidase)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

35 mg

FABRAZYME®
beta-agalsidase

APRESENTAÇÕES

FABRAZYME 35 mg pó liofilizado para solução injetável - frasco-ampola contendo 37 mg de beta-agalsidase, com uma dose extraível de 35 mg após a reconstituição.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 8 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de FABRAZYME 35 mg contém 37 mg de beta-agalsidase, com uma dose extraível de 35 mg após a reconstituição.

Excipientes: manitol, fosfato de sódio monobásico monoidratado e fosfato de sódio dibásico heptaidratado.

1. INDICAÇÕES

FABRAZYME é indicado para o uso no tratamento de longo prazo da reposição enzimática em pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Fabry.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de FABRAZYME foi avaliada em nove estudos clínicos (Fase I/II, Extensão de Fase I/II, Fase III Duplo-Cego, Extensão de Fase III, Fase II no Japão, Fase IV Duplo-Cego e Extensão de Fase IV, Fase II pediátrico e Fase 3b pediátrico), envolvendo um total de 215 pacientes únicos.

A eficácia de FABRAZYME foi avaliada em um estudo de determinação de dose em 15 pacientes adultos analisados em cinco regimes de dose: 0,3, 1,0 ou 3,0 mg/kg a cada duas semanas e 1,0 ou 3,0 mg / kg a cada dois dias. A administração de FABRAZYME conseguiu uma rápida e acentuada redução de globotriaosilceramida (GL-3) no plasma e tecidos, observada bioquimicamente e histologicamente por microscopia óptica e eletrônica, nas doses de 0,3, 1,0 e 3,0 mg/kg. Os pacientes relataram diminuição da dor, aumento da capacidade de respirar e melhoria da qualidade de vida. A dose de 1,0 mg/kg a cada duas semanas mostrou o perfil de segurança e eficácia mais favorável ao final deste estudo de determinação de dose. Quatorze pacientes que participaram do estudo de determinação de dose foram incluídos em um estudo aberto de extensão com FABRAZYME para receber a dose de 1,0 mg/kg a cada duas semanas.

A eficácia de FABRAZYME foi ainda avaliada em um estudo fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, em 58 pacientes adultos com doença de Fabry (56 homens e 2 mulheres). Os pacientes receberam a dose de 1,0 mg/kg de FABRAZYME ou placebo a cada 2 semanas durante cinco meses (20 semanas). O desfecho principal de eficácia foi a depuração das inclusões de GL-3 nas células capilares endoteliais intersticiais renais. Uma pontuação 0 (normal ou próximo do normal) de inclusão de GL-3 foi alcançada em 20 dos 29 (69%) pacientes tratados com FABRAZYME comparado a 0 (nenhum) de 29 pacientes tratados com placebo ($p < 0,001$). Reduções similares de GL-3 foram observadas no endotélio capilar do coração e da pele (Ver tabela 1 a seguir).

Todos os 58 pacientes do estudo de Fase III randomizado participaram da extensão do estudo de fase III aberto de FABRAZYME na dose de 1,0 mg/kg a cada duas semanas, que continuou por mais 54 meses. Ao final de seis meses de tratamento do estudo aberto, a maioria dos pacientes obteve uma pontuação 0 de inclusão de GL-3 no endotélio capilar intersticial renal (Ver tabela 1 a seguir). A GL-3 foi reduzida para níveis normais ou quase normais em células mesangiais, endotélio glomerular, células intersticiais e endotélio não-capilar. A deposição de GL-3 ainda ficou presente nas células do músculo liso vascular, epitélio tubular e podócitos, em níveis reduzidos de forma variável. Em 54 meses, uma pontuação zero foi atingida no endotélio capilar, células mesangiais, endotélio glomerular, endotélio não-capilar e túbulos convolutos distais (epitélio tubular) em todos os pacientes testados.

Tabela 1: Redução das Inclusões de GL-3 a níveis normais ou quase normais (Pontuação 0) no endotélio capilar do rim, coração e pele.

	5 Meses de estudo placebo-controlado		6 Meses de estudo aberto de extensão		54 meses de estudo aberto de extensão
	Placebo (n=29)	FABRAZYME (n=29)	Placebo/FABRAZYME (n=29)*	FABRAZYME/FABRAZYME (n=29)*	Todos os pacientes*
Rim	0/29	20/29	24/24	23/25	8/8**
Coração	1/29	21/29	13/18	19/22	6/8**
Pele	1/29	29/29	25/26	26/27	31/36

* Resultados relatados quando as biópsias eram disponíveis.

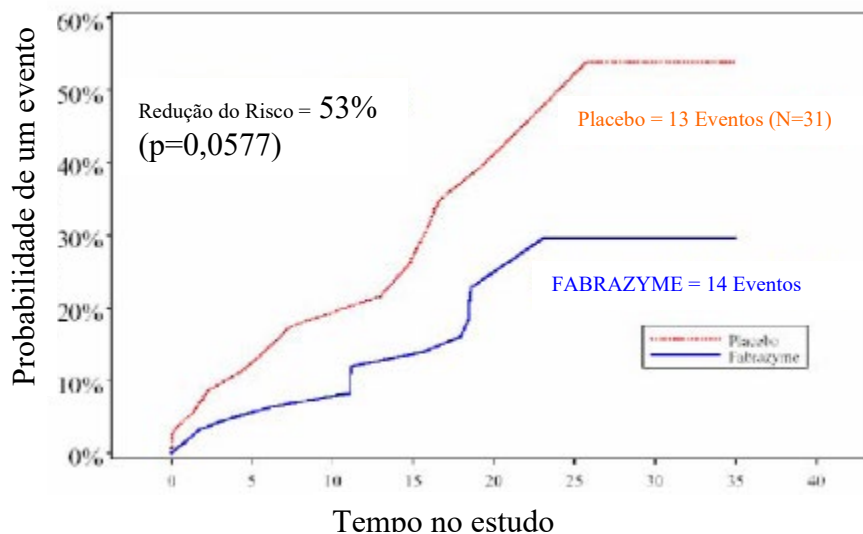
** As biópsias após os 54 meses de estudo foram opcionais.

A função renal, medida através da taxa de filtração glomerular estimada e a creatinina sérica, mantiveram-se estáveis e normais até 54 meses, na maioria dos pacientes. No entanto, o efeito do tratamento com FABRAZYME sobre a função renal foi limitado em alguns pacientes com doença renal avançada. Os níveis plasmáticos médios de GL-3 mostraram uma rápida diminuição e retorno aos níveis normais (ou seja, $\leq 7,03 \mu\text{g/mL}$) dentro de 6 meses (ou seja, primeiro período testado) de tratamento com FABRAZYME. Importante ressaltar que os níveis plasmáticos médios de GL-3 permaneceram normais por 54 meses.

A eficácia de FABRAZYME também foi avaliada em um estudo aberto de fase II com 13 pacientes japoneses que foram tratados com 1 mg/kg de FABRAZYME a cada duas semanas por 20 semanas. Os resultados do estudo de Fase II no Japão foram semelhantes aos resultados do estudo duplo-cego de fase III.

A eficácia clínica de FABRAZYME foi avaliada em um estudo randomizado (2:1), de fase IV, duplo-cego e controlado por placebo, de 82 pacientes com doença de Fabry (72 homens e 10 mulheres). Os pacientes receberam 1,0 mg/kg de FABRAZYME ou placebo a cada duas semanas por até um máximo de 35 meses. O parâmetro principal de eficácia foi o tempo para a progressão clinicamente significativa da combinação de resultados renais, cardíacos e doença vascular cerebral e/ou de morte e foi avaliado por um teste log-rank comparando os grupos tratados com FABRAZYME e placebo. Entre os 82 pacientes incluídos, 13 pacientes (42%) do grupo placebo e 14 pacientes (27%) do grupo FABRAZYME satisfizeram o ponto final clínico pré-definido (progressão dos sintomas clínicos). Para corrigir um desequilíbrio na proteinúria basal entre os grupos FABRAZYME e placebo, um modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado, com o grupo de tratamento e a proteinúria basal como covariável no modelo. Esta análise demonstrou uma redução do risco de 53% para a população com intenção de tratar (ITT) (Risco relativo 0,47, IC 95% 0,21, 1,03, $p = 0,0577$) (ver a Figura 1). Na população por protocolo (PP) ($n = 74$), FABRAZYME demonstrou uma redução de risco de 61% (Risco relativo 0,39; IC 95% 0,16, 0,93, $p = 0,0341$).

Figura 1: Proporção de Proteinúria - Probabilidade Prevista Ajustada de um Ponto Final Principal: População com intenção de tratar.



Os resultados deste estudo demonstram que a terapia com FABRAZYME administrada na dose de 1mg/kg diminuiu a taxa de progressão clínica da doença de Fabry, conforme evidenciado pelos resultados renais, cardíacos e

cerebrovasculares. Um total de 67 pacientes que participaram do estudo duplo-cego de Fase IV foram incluídos em uma extensão de estudo aberto de FABRAZYME, para receber 1,0 mg/kg a cada duas semanas por mais 18 meses. Embora tenha sido demonstrado benefício em pacientes com diferentes gravidades da doença, o benefício mais pronunciado foi observado entre os pacientes que apresentam doença renal menos grave no início do estudo.

A eficácia de FABRAZYME foi avaliada em um Estudo de fase II, multicêntrico, não-controlado, aberto com 16 pacientes pediátricos com doença de Fabry (14 pacientes do sexo masculino, 2 pacientes do sexo feminino) com idades entre 8 e 16 anos de idade no primeiro tratamento. Todos os pacientes receberam FABRAZYME 1 mg/kg a cada 2 semanas durante 48 semanas. No início do tratamento, todos os pacientes do sexo masculino (14) apresentaram níveis plasmáticos de GL-3 elevados (ou seja, >7,03 µg/mL), enquanto as 2 pacientes do sexo feminino apresentaram níveis plasmáticos de GL-3 normais. Doze (12) dos 14 pacientes do sexo masculino e nenhum paciente do sexo feminino apresentaram inclusões de GL-3 (moderada ou grave) no endotélio capilar, observadas nas biópsias no início do tratamento. Após 24 e 48 semanas de tratamento, todos os 14 pacientes do sexo masculino apresentaram concentrações plasmáticas de GL-3 dentro da faixa normal. Os 12 pacientes do sexo masculino com inclusões de GL-3 no endotélio capilar no início do tratamento alcançaram pontuação 0 nas Semanas 24 e 48 de tratamento. Os níveis plasmáticos de GL-3 das 2 pacientes do sexo feminino permaneceram normais ao longo do estudo.

Em um estudo pediátrico complementar de Fase 3b, aberto de 5 anos, 31 pacientes do sexo masculino com idades entre 5 e 18 anos foram randomizados e tratados com uma dose mais baixa, não padrão, de beta-agalsidase 0,5 mg/kg a cada 2 semanas, ou 1,0 mg/kg a cada 4 semanas.

As pontuações de GL-3 do endotélio capilar superficial cutâneo foram reduzidas ou mantidas em zero durante o tratamento em 19/27 pacientes que completaram o estudo sem aumento de dose.

Quatro (4) de oito (8) pacientes com pelo menos uma pontuação diferente de zero após o início do tratamento, tiveram uma pontuação de 2 (acúmulo moderado), indicando um efeito insuficiente da dose. Dois (2) pacientes necessitaram de um aumento da dose para o padrão de 1mg/kg a cada 2 semanas e ambos demonstraram depuração anormal (moderada) dos níveis de GL-3 no início do tratamento para nenhum acúmulo de GL-3 rastreado em todas as visitas de análise. Dez (10) pacientes atenderam aos critérios do protocolo para aumento da dose do protocolo. Consulte item **8. Posologia e Modo de Usar**.

Referências Bibliográficas

1. Wraith E., Tylki-Szymanska A., Guffon N. et al. Safety and Efficacy of Enzyme Replacement Therapy with Agalsidase Beta: An International, Open-label Study in Pediatric Patients with Fabry Disease. *The Journal of Pediatrics*. 2008;564-570.
2. Christine M. Eng, Maryam Banikazemi, Ronald E. Gordon, et al. A Phase 1/2 Clinical Trial of Enzyme Replacement in Fabry Disease: Pharmacokinetic, Substrate Clearance, and Safety Studies. *Am. J. Hum. Genet*. 2001; 68: 711-722.
3. Christine M. Eng, Nathalie Guffon, William R. Wilcox, et al. Safety and Efficacy of Recombinant Human α -Galactosidase A Replacement Therapy in Fabry's Disease. *N. Engl. J Med*. 2001; 345(1): 9-16.
4. Beth L. Thurberg, Helmut Rennke, Robert B. Colvin. et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry Kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney International*. 2002; 62: 1933-1946.
5. William R. Wilcox, Maryam Banikazemi, Nathalie Guffon, et al. Long -Term Safety and Efficacy of Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. *Am. J. Hum. Genet*. 2004; 75: 65-74.
6. Y.Eto, T.Ohashi, Y. Utsunomiya, et al. Enzyme Replacement therapy in Japanese Fabry Disease patients: The results of a phase 2 bridging study. *J. Inherit. Metab.Dis*. 2005; 28: 575-583.
7. Maryam Banikazemi, Jan Bultas, Stephen Waldek, et al. Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 146 (2): 77-86.
8. Dominique P. Germain, Stephen Waldek, Maryam Banikazemi, et al. Sustained, Long-Term Renal Stabilization After 54 Months of Agalsidase Therapy in Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007.
9. Uma Ramaswami, Daniel G. Bichet, Lorne A. Clarke, et al. Low-dose agalsidase beta treatment in male pediatric patients with Fabry disease: a 5-year randomized controlled trial. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2019; 127: 86-94.
10. Camilla Tondel, Leif Bostad, Kristin K. Larsen, Asle Hirth, et al. Agalsidase Benefits Renal Histology in Young Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:137-148.
11. Camilla Tondell, Takahiro Kanai, Kristin Kampeveld Larsen, et al. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria. *Nephron*. 2015; 129:16-21.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

A doença de Fabry é caracterizada pela deficiência da α -galactosidase A, uma hidrolase lisossômica que catalisa a hidrólise dos glicoesfingolípídeos, especialmente do globotriaosilceramida (GL-3), em galactose terminal e ceramida di-hexosídeo. A atividade reduzida ou ausente da α -galactosidase resulta no acúmulo de GL-3 em muitos tipos de células, incluindo as células endoteliais e parenquimais. A base racional para a terapêutica de reposição enzimática é restabelecer um nível de atividade enzimática suficiente para hidrolisar o substrato acumulado. Após a infusão intravenosa, FABRAZYME é rapidamente removido da circulação e captado pelo endotélio vascular e pelas células parenquimais para o interior dos lisossomos, provavelmente através dos receptores da manose-6-fosfato, da manose e da asialoglicoproteína.

Propriedades farmacocinéticas:

Os perfis plasmáticos de FABRAZYME foram estudados nas doses de 0,3, 1,0 e 3,0 mg/kg em 15 pacientes adultos com doença de Fabry. A área sob a curva (AUC) de tempo versus concentração plasmática e a depuração (“clearance”) não aumentaram proporcionalmente com o aumento das doses, demonstrando que a enzima segue um padrão farmacocinético não-linear. A meia-vida terminal foi independente da dose e variou entre 45 e 102 minutos.

A farmacocinética de FABRAZYME foi avaliada em 11 pacientes adultos com doença de Fabry na Europa. Após uma infusão intravenosa de 1 mg/kg de FABRAZYME por um período médio de 280 a 300 minutos, as médias das concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) variaram de 2,09 a 3,49 $\mu\text{g/mL}$. A AUC média variou de 372 a 784 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{min}$. O volume médio de distribuição (V_z) foi de 0,23 a 0,49 L/kg e o volume médio de distribuição no estado de equilíbrio (steady-state - V_{ss}) variou de 0,12 a 0,57 L/kg. A depuração plasmática média variou de 1,75 a 4,87 mL/min/kg e a meia-vida de eliminação média (t_{1/2}) variou de 82,3 a 119 minutos.

A farmacocinética de FABRAZYME também foi avaliada em 13 pacientes com a doença de Fabry no Japão. Os resultados desta avaliação mostraram que a farmacocinética de FABRAZYME é comparável em pacientes caucasianos e japoneses com doença de Fabry.

Em um estudo de Fase II, em que 15 pacientes pediátricos com doença de Fabry (com idades variando entre 8 e 16 anos e peso corporal entre 27,1 e 64,9 kg) receberam a dose de 1 mg/kg a cada 14 dias, a farmacocinética de FABRAZYME não foi peso-dependente. Após administração de uma única dose, a depuração (“clearance”) basal foi de 77 mL/minuto com um volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss}) de 2,6L; a meia-vida foi de 55 minutos. Após soroconversão de IgG, a depuração (“clearance”) diminuiu para 35 mL/minuto, o volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss}) aumentou para 5,4L, e a meia-vida aumentou para 240 minutos. O efeito líquido dessas mudanças, após a soroconversão de IgG, foi o aumento de 2 a 3 vezes na exposição, baseado nos valores de AUC e C_{max}. Como resultado, as concentrações de FABRAZYME foram, aproximadamente, 5 vezes maiores após a soroconversão de IgG, sem que houvesse impacto detectável na eficácia (depuração de GL-3). A variabilidade intra-sujeito foi moderada: 37% para depuração (“clearance”) e 26% para o volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss}).

Em um estudo de Fase 3b, 30 pacientes pediátricos com idades entre 5 e 18 anos, cujos dados farmacocinéticos estavam disponíveis, foram tratados com beta-agalsidase 0,5 mg/kg a cada 2 semanas e beta-agalsidase 1,0 mg/kg a cada 4 semanas (ambas inferiores à dose recomendada de 1,0 mg/kg a cada 2 semanas). A depuração (“clearance”) média foi de 4,6 e 2,3 mL/minuto/kg, o volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss}) médio foi de 0,27 e 0,22 L/kg e a meia-vida de eliminação média foi de 88 e 107 minutos, respectivamente. Após a soroconversão de IgG, não houve alteração aparente na depuração (“clearance”), enquanto o volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss}) foi de 1,8 a 2,2 vezes maior, resultando em uma pequena diminuição na C_{max} (até 34%) e nenhuma alteração na AUC.

Os dados de farmacocinética sobre o impacto de anticorpos antidrogas (ADA) são limitados. Existem pequenas alterações na exposição plasmática (AUC) em pacientes adultos e pediátricos, observadas pela primeira vez na semana 24, que podem ser atribuídas à formação do complexo da ADA, e além da semana 24, quando a maioria dos pacientes que serão soroconvertidos se soroconverteram. Para aqueles que fizeram soroconversão, houve uma pequena alteração no valor da AUC.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O tratamento com FABRAZYME (beta-agalsidase) é contraindicado se houver evidência clínica de hipersensibilidade (anafilaxia) à beta-agalsidase ou a qualquer outro componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

Como acontece com qualquer produto proteico administrado por via intravenosa, os pacientes podem desenvolver anticorpos contra a proteína e reações imunomediadas são possíveis. A maioria dos pacientes desenvolvem anticorpos IgG contra FABRAZYME. Os pacientes com anticorpos contra a beta-agalsidase (r-h α GAL) apresentam um risco maior de reações associadas à infusão (consulte item **9. Reações Adversas**).

Os pacientes tratados com FABRAZYME podem desenvolver reações associadas à infusão, a maioria das quais são de intensidade leve a moderada. Se uma reação associada à infusão ocorrer durante a administração de FABRAZYME, a diminuição da velocidade de infusão, a interrupção temporária e/ou a administração de antipiréticos, anti-histamínicos e/ou corticosteroides pode melhorar os sintomas. Se reações alérgicas graves ou anafilactoides ocorrerem, a interrupção imediata da administração de FABRAZYME e os padrões médicos atuais para o tratamento de emergência devem ser considerados. Os riscos e benefícios da readministração de FABRAZYME após uma reação de hipersensibilidade grave ou anafilactóide devem ser considerados.

Os pacientes que tiveram um teste cutâneo positivo ou que tiveram resultados positivos para anticorpos IgE contra r-h α GAL foram reintroduzidos com FABRAZYME de forma bem-sucedida. A administração inicial de reintrodução deve ser em uma dose baixa e em uma baixa velocidade de infusão (1/2 da dose terapêutica [0,5 mg/kg] a 1/25 da velocidade padrão inicial recomendada [0,01mg/min]). Uma vez que o paciente tolere a infusão, a dose pode ser aumentada até atingir a dose terapêutica de 1 mg/kg e a velocidade de infusão pode ser aumentada titulando-se lentamente para cima, conforme tolerado.

Sugere-se que os pacientes sejam monitorados periodicamente quanto a formação de anticorpos IgG.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas:

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou utilizar maquinaria pesada com FABRAZYME.

Carcinogênese, mutagênese e dano à fertilidade:

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogênico de FABRAZYME.

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico de FABRAZYME.

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito potencial de FABRAZYME na fertilidade de seres humanos.

Os dados pré-clínicos não mostram riscos especiais para os seres humanos com base em estudos de segurança, farmacologia, toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva que incluíram avaliação da fertilidade e desenvolvimento embrio-fetal. Não é esperado um potencial carcinogênico ou genotóxico.

Gravidez e Lactação:

Estudos de reprodução foram realizados em ratos com doses de até 10 mg/kg/dia, no estudo de fertilidade e com doses de 30 mg/kg/dia, no estudo de desenvolvimento embrio-fetal. Estes estudos não mostraram qualquer evidência de diminuição da fertilidade ou danos para o feto decorrentes do uso de FABRAZYME.

Não foram realizados estudos de toxicidade perinatal.

Não existem, estudos controlados em mulheres grávidas. No entanto, os dados disponíveis de estudos pós-comercialização com uso de beta-agalsidase em mulheres grávidas não identificaram um risco associado ao medicamento de defeitos congênitos importantes, aborto espontâneo ou eventos adversos maternos ou fetais. FABRAZYME deve ser usado durante a gravidez apenas se claramente necessário.

Há dados limitados que sugerem que FABRAZYME está presente no leite humano. Os dados disponíveis em banco de dados de farmacovigilância global, literatura científica publicada e em um estudo clínico são insuficientes para determinar os efeitos do medicamento no bebê amamentado ou na produção de leite. Como muitos medicamentos são secretados no leite humano, deve-se ter cuidado quando FABRAZYME é administrado a uma mulher lactante.

Categoria de Risco de Gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Até o momento não há informações de que FABRAZYME possa causar doping. Não há relatos de uso abusivo ou dependência com FABRAZYME.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-medicamento, e medicamento-planta medicinal. Não foram realizados estudos de metabolismo “in vitro”.

Interações com alimentos e bebidas são improváveis. Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-alimento.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-substância química (álcool e nicotina).

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-exame laboratorial e não laboratorial.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-doenças.

Na ausência de estudos de compatibilidade, FABRAZYME não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma infusão.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar FABRAZYME sob refrigeração, em temperatura entre 2°C a 8°C.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A solução de FABRAZYME reconstituída e diluída deve ser utilizada imediatamente. Este produto não contém conservantes. Se o uso imediato não for possível, a solução reconstituída e diluída pode ser armazenada por até 24 horas a 2° a 8°C.

FABRAZYME é fornecido como pó ou sólido compactado liofilizado estéril, não-pirogênico, branco a quase branco, para reconstituição com água estéril para injeção. A solução resultante é límpida, livre de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Condições Especiais de Manuseio:

O concentrado em pó para solução de infusão deve ser reconstituído com água estéril para injeção, diluído com solução intravenosa de cloreto de sódio 0,9% e, em seguida, administrado por via intravenosa.

A exposição prolongada de FABRAZYME à interface ar/líquido, quer através do tempo ou por agitação, pode causar a formação de partículas de proteínas. Estudos de estresse de manuseio e de formação forçada de partículas foram realizados para avaliar o impacto de um filtro em linha sobre o medicamento e sobre a dose, na presença de tais partículas. Após a mistura de FABRAZYME nas bolsas de infusão de cloreto de sódio 0,9% e indução de partículas, a utilização de um filtro em linha de 0,2 µm de baixa ligação proteica levou à remoção das partículas visíveis sem perda detectável de proteínas ou atividade.

Cada frasco de FABRAZYME é destinado ao uso único.

Reconstituição e diluição (Utilizando técnica asséptica):

1. Os frascos de FABRAZYME e de diluente devem ser deixados à temperatura ambiente (23°C a 27°C) antes da reconstituição (aproximadamente 30 minutos). O número de frascos é baseado no peso corporal do paciente (kg) e na dose recomendada de 1,0 mg/kg.
2. Reconstituir cada frasco de FABRAZYME 35 mg injetando lentamente 7,2 mL de água estéril para injeção, USP/EP, deixando a água cair pela parede interior de cada frasco e não diretamente sobre o pó liofilizado. Girar e inclinar suavemente cada frasco. Não inverter ou agitar o frasco. Cada frasco produzirá uma solução límpida e incolor de 5,0 mg/mL (a dose total extraível por frasco é de 35 mg, 7,0 mL).

3. Inspeccionar visualmente os frascos reconstituídos quanto à presença de partículas e alteração de cor. Não utilizar a solução reconstituída se houver partículas em suspensão ou alteração de cor.
4. Após a reconstituição, recomenda-se diluir prontamente os frascos. Se os frascos não forem diluídos prontamente poderá ocorrer a formação de partículas.
5. FABRAZYME reconstituído deve ser diluído em solução para infusão de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), imediatamente após a reconstituição, para uma concentração final entre 0,05 mg/mL e 0,7 mg/mL. Determinar o volume total de solução para infusão de cloreto de sódio 0,9% (entre 50 e 500 mL), com base na dose individual. Para doses menores que 35 mg usar um mínimo de 50 mL, para doses de 35 a 70 mg utilizar um mínimo de 100 mL, para doses de 70 a 100 mg utilizar um mínimo de 250 mL e para doses maiores que 100 mg utilizar apenas 500 mL. Para minimizar a interface ar/líquido, eliminar o espaço de ar dentro da bolsa de infusão antes de adicionar FABRAZYME reconstituído. Certificar-se de que a solução reconstituída de FABRAZYME foi injetada diretamente na solução de cloreto de sódio 0,9%. Descartar qualquer frasco com solução reconstituída não utilizada.
6. Inverter suavemente ou massagear levemente a bolsa de infusão para misturar a solução, evitando agitação vigorosa.
7. FABRAZYME não deve ser administrado na mesma linha intravenosa com outros produtos.
8. A solução diluída pode ser filtrada durante a administração através de um filtro em linha de 0,2 µm de baixa ligação proteica.

Posologia

A dose recomendada de FABRAZYME é de 1,0 mg/kg de peso corporal, administrada a cada 2 semanas como uma infusão intravenosa (IV).

Em estudos clínicos, a velocidade de infusão inicial IV foi administrada a uma taxa não superior a 0,25 mg/min. ou 15 mg/hora. A velocidade de infusão pode ser reduzida, em caso de ocorrência de reações associadas à infusão. Após ter sido estabelecida a tolerância do paciente, a velocidade de infusão pode ser aumentada gradualmente nas infusões subsequentes, conforme tolerado.

Para controlar os sintomas da doença de Fabry é recomendado que o tratamento com FABRAZYME seja contínuo. O tratamento com FABRAZYME deve ser efetuado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento e cuidados de doentes com a doença de Fabry ou com outras doenças metabólicas hereditárias. A infusão de FABRAZYME em casa pode ser considerada para os pacientes que toleraram bem as infusões. A decisão de transferir o paciente para infusão em casa deve ser feita após avaliação e recomendação médica. O paciente que apresentar eventos adversos durante a infusão deve parar imediatamente o processo de infusão e buscar a ajuda de um profissional de saúde. As infusões subsequentes podem precisar ocorrer em instalações clínicas apropriadas. A dose e a velocidade de infusão devem permanecer constantes nas infusões domiciliares, e não podem ser alteradas sem a supervisão de um profissional de saúde.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

A segurança e a eficácia de FABRAZYME não foram estabelecidas em pacientes com menos de 8 anos e com mais de 65 anos, sendo assim, não se pode recomendar um regime posológico para esses pacientes.

Não são necessárias alterações de doses em pacientes pediátricos. Não são necessárias alterações na dose para pacientes com insuficiência renal. Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A tabela 2 a seguir apresenta a incidência de reações adversas relacionadas com FABRAZYME, num total de 181 pacientes tratados em estudo de fase II no Japão, estudo de extensão de fase I e II, estudos de extensão aberto/duplo-cego de fase III, estudos de extensão aberto/duplo-cego de fase IV e estudo pediátrico de fase II para um mínimo de uma infusão por no máximo 5 anos. Os eventos adversos estão listados por frequência e de acordo com os termos da Classe de Sistema de Órgãos do Dicionário Médico de Atividades Regulatórias (MedDRA). A maioria destes eventos adversos relacionados ao produto foi avaliada como leve ou moderada em intensidade.

Tabela 2: Incidência de reações adversas no tratamento com FABRAZYME nos estudos de fase II no Japão, estudos de extensão fase I e II, fase III duplo-cego, fase III de extensão, fase IV duplo-cego, fase IV de extensão e fase II pediátrico.

Sistema e/ou Órgãos	> 10% dos pacientes (Reações muito comuns)	≥ 1% até 10 % dos pacientes ^a (Reações Comuns)
Distúrbios cardíacos	---	Taquicardia, palpitações
Distúrbios oculares	---	Lacrimejamento aumentado
Distúrbios gastrointestinais	Náusea, vômito	Dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal,

		desconforto gástrico, hipoestesia oral
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Calafrios, pirexia, sensação de frio	Fadiga, desconforto torácico, sensação de calor, edema periférico, dor, astenia, dor torácica, mal-estar, edema facial, hipertermia
Exames	---	Aumento da pressão arterial, aumento da temperatura corporal, aumento da frequência cardíaca, diminuição da pressão arterial
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	---	Dor nas extremidades, mialgia, dor nas costas, espasmos musculares, artralgia, tensão muscular, rigidez musculoesquelética
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia, parestesia	Tonturas, sonolência, hipoestesia, sensação de queimação, letargia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	---	Dispneia, congestão nasal, aperto na garganta, sibilância, tosse, dispneia exacerbada
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	---	Prurido, urticária, "rash" cutâneo, eritema, prurido generalizado, edema angioneurótico, edema facial
Distúrbios vasculares	---	Rubor, hipertensão arterial, palidez, hipotensão arterial, onda de calor

^aPara o propósito desta tabela, $\geq 1\%$ é definido como eventos que ocorrem em 2 ou mais pacientes.

A ocorrência de sonolência pode ser atribuída ao pré-tratamento com anti-histamínicos especificado no estudo clínico.

As reações associadas à infusão, definidas como eventos adversos relacionados ao produto ocorridos no mesmo dia da infusão, foram os eventos adversos mais frequentemente relatados nos estudos de fase I e II de extensão, fase III duplo-cego, fase III de extensão, fase IV duplo-cego, fase IV de extensão e fase II pediátrico. Estas reações associadas à infusão incluíram eventos de calafrios, febre (pirexia/temperatura corporal aumentada/hipertermia), sensação de mudança de temperatura (sensação de frio/sensação de calor), hipertensão (pressão arterial aumentada), náuseas, vômitos, rubor (onda de calor), parestesia (sensação de queimação), fadiga (letargia/mal-estar/astenia), dor (dor nas extremidades), cefaleias, dor torácica (desconforto no peito), prurido (prurido generalizado), urticária, dispneia (dispneia exacerbada), tonturas, palidez, sonolência e taquicardia.

Similarmente, ao combinar os dados de segurança do Estudo de Fase II no Japão com os dados de Extensão de Fase I e II, Fase III Duplo-Cego, Extensão de Fase III, Fase IV Duplo-Cego, Extensão de Fase IV e Fase II Pediátrico, as reações associadas à infusão foram os eventos adversos relacionados ao produto mais frequentemente relatados. As reações adversas associadas à infusão incluíram relatos de calafrios, febre (pirexia/temperatura corporal aumentada/hipertermia), sensação de mudança de temperatura (sensação de frio/sensação de calor), hipertensão (aumento da pressão arterial), náusea, vômitos, rubor (ruborização), parestesia (sensação de queimação), fadiga (letargia/mal-estar/astenia), dor (dor nas extremidades), dor de cabeça, dores no peito (desconforto no peito), prurido (prurido generalizado), urticaria, dispneia (dispneia exacerbada), tontura, sonolência e taquicardia.

Na maioria dos pacientes, os eventos adversos associados às infusões de FABRAZYME foram controlados com sucesso usando-se as práticas médicas padrão, como a redução na velocidade de infusão e/ou pré-medicação ou administração adicional de medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais, antipiréticos, anti-histamínicos e/ou corticosteroides.

Os dados atualmente disponíveis demonstram que o número total de pacientes tratados com FABRAZYME que sofrem qualquer evento adverso no mesmo dia da infusão diminuiu ao longo do tempo.

A maioria destas reações associadas à infusão, acredita-se que estejam relacionadas com a formação de anticorpos IgG e/ou ativação de complemento. A maioria dos pacientes desenvolveram anticorpos IgG contra a beta-galsidase (r-hαGAL), o que não é inesperado. O tempo médio para soroconversão ficou dentro de 3 meses da

primeira infusão de FABRAZYME. A maioria dos pacientes soropositivos em estudos clínicos apresentou títulos consistentemente baixos ou títulos em declínio ao longo do tempo: pacientes com resposta baixa (maior valor do título foi ≤ 800), tolerantes (sem anticorpos detectáveis por radioimunoprecipitação [RIP]), ou tendência decrescente (com base em uma redução de ≥ 4 vezes no título da medida do pico para a última medição). Não houve nenhuma evidência de que a soroconversão de IgG tivesse qualquer impacto sobre a eficácia de FABRAZYME.

O perfil de segurança do tratamento com FABRAZYME em pacientes pediátricos com 8 anos de idade ou mais em um estudo de Fase 2 foi consistente com o observado em adultos.

Experiência pós-comercialização

Durante o período pós-comercialização, o perfil de reações adversas ao medicamento foi geralmente semelhante ao observado durante os estudos clínicos. As reações adversas observadas durante o período pós-comercialização incluíram: sensação de calor e frio, mal-estar, dor musculoesquelética, edema, rinite, rinorreia e diminuição da saturação de oxigênio/hipóxia. Foram observadas reações no local da infusão, mas não inesperadas considerando a via de administração. Um paciente relatou um caso de vasculite leucocitoclástica. Foi relatado um caso de glomerulonefrite membranosa.

Um pequeno número de pacientes sofreu reações anafilatóides que, em alguns casos, foram consideradas de risco de vida. Os sinais e sintomas de possíveis reações anafilatóides incluíram eventos de angioedema localizado, urticária generalizada, broncospasmo e hipotensão (consulte item **5. Advertências e Precauções**).

Os perfis gerais de segurança foram semelhantes entre a população pediátrica e a população geral (todas as idades combinadas) na experiência de segurança pós-comercialização. As proporções de eventos de hipersensibilidade relatados e reações associadas à infusão foram maiores na população pediátrica do que na população geral.

Imunogenicidade

Há potencial para imunogenicidade assim como toda proteína terapêutica. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia de ensaio, manuseio de amostras, tempo de coleta de amostras, medicamentos concomitantes e características subjacentes da doença (gênero e fenótipo).

A maioria dos pacientes adultos e pediátricos tratados com beta-agalsidase alcançaram a normalização dos níveis plasmáticos de globotriaosilceramida (GL-3), independentemente do desenvolvimento de anticorpos, enquanto os demais pacientes também obtiveram redução nos níveis de GL-3. A incidência de anticorpos para a beta-agalsidase em pacientes com doença de Fabry tratados com FABRAZYME é mostrada na Tabela 3.

Pacientes com doença de Fabry clássica no Estudo 1, Estudo 2, e os estudos de extensão foram testados em vários momentos para anticorpos contra a beta-agalsidase durante o período de 55 a 58 meses. Aproximadamente 83% (110 de 133) dos pacientes adultos que receberam beta-agalsidase desenvolveram anticorpos que neutralizavam “in vitro”.

Para os pacientes pediátricos com doença de Fabry entre 8 e <16 anos de idade que receberam a dose recomendada, os anticorpos contra a beta-agalsidase foram detectados em aproximadamente 69% dos pacientes no estudo.

Para a maioria dos pacientes que desenvolveram anticorpos, o desenvolvimento se deu dentro dos primeiros 3 meses de exposição. Os anticorpos para a beta-agalsidase foram associados a pequenas alterações na AUC do fármaco, que parecem correlacionar-se com os níveis de título de anticorpos. Os títulos de anticorpos diminuíram com o tempo e os pacientes tolerantes voltaram a se tornar negativos para anticorpos.

Tabela 3: Incidência de Anticorpos Antidrogas (ADA) com FABRAZYME

		Incidência de ADA		
		Total	Homens	Mulheres
Adultos	Dados Clínicos	82,7% (110/133)	85,2% (104/122)	54,5% (6/11)
Pediátricos	Dados Clínicos	68,8% (11/16)	78,6% (11/14)	0 (0/2)

O teste de anticorpos IgE foi realizado em aproximadamente 60 pacientes em ensaios clínicos que apresentaram reações moderadas a graves associadas à infusão, ou houve suspeita de ativação de mastócitos. Sete desses pacientes apresentaram positivo para anticorpos IgE específicos para FABRAZYME ou tiveram resultado positivo no teste cutâneo para FABRAZYME.

Os pacientes que tiveram resultado positivo no teste cutâneo com FABRAZYME ou que tiveram resultado positivo no teste de anticorpos IgE específicos para o FABRAZYME em ensaios clínicos com FABRAZYME foram reexaminados.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não houve relatos de superdose com FABRAZYME. Em estudos clínicos, os pacientes receberam doses de até 3,0 mg/kg de peso corporal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.8326.0331
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP 40.796

Registrado e importado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

Fabricado por:
Genzyme Ireland Ltd – Waterford, Irlanda

Embalado por:
Genzyme Corporation – Northborough, MA, EUA

 **Atendimento ao consumidor**
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



IB200723

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/08/2023.

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	VPS - 5. Advertências e Precauções VP - 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	35 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
08/02/2022	0479435/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/02/2020	0594090/20-7	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	05/01/2022	VPS - 8. Posologia E Modo De Usar VP - 6. Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	35 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
27/11/2020	4194833/20-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/11/2020	4194833/20-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/11/2020	VPS - Dizeres Legais - 9. Reações Adversas VP - Dizeres Legais	VP/VPS	35 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
06/08/2020	2607628/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/11/2019	3272201/19-0	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	20/07/2020	VPS - 2. Resultados De Eficácia - 3. Características Farmacológicas - 5. Advertências E Precauções - 8. Posologia E Modo De Usar - 9. Reações Adversas VP - 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	35 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML

							- 6. Como devo usar este medicamento? -8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		
03/10/2019	2326787/19-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/03/2019	0290581/19-7	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	06/06/2019	VPS - Dizeres Legais VP - Dizeres Legais	VP/VPS	35 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML
27/09/2018	0939449/18-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2018	0243915/18-8	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	30/04/2018	VPS - Dizeres Legais VP - Dizeres Legais	VP/VPS	35 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML