



AGALZYME®

Agalsidasa beta 5 mg

Agalsidasa beta 35 mg

.....

Polvo liofilizado para infusión endovenosa

Venta bajo receta
Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Agalzyme® 5 mg: Cada vial contiene polvo liofilizado para reconstituir:

Componente	Masa por vial
<i>Componente activo</i>	
Agalsidasa beta	5,8 mg (**)
<i>Otros componentes</i>	
Fosfato de sodio monobásico monohidrato	7,6 mg
Manitol	33 mg
Hidróxido de sodio	csp pH 6,8

(**) Dosis extractable del vial de 5 mg

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

Agalzyme® 35 mg: Cada vial contiene polvo liofilizado para reconstituir:

Componente	Masa por vial
<i>Componente activo</i>	
Agalsidasa beta	38 mg (*)
<i>Otros componentes</i>	
Fosfato de sodio monobásico monohidrato	49,7 mg
Manitol	216 mg
Hidróxido de sodio	csp pH 6,8

(*) Dosis extractable del vial de 35 mg

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

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para infusión endovenosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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 A.

INDICACIONES

Agalzyme® está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (déficit de α-galactosidasa A).

Agalzyme® está indicado en adultos, adolescentes y niños de 2 años o mayores.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Producto del tracto alimentario y del metabolismo – enzimas

Código ATC: A16AB04 agalsidasa beta.

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry es un trastorno genético, ligado al cromosoma X, progresivo, heterogéneo y multisistémico que afecta el metabolismo en los glicoesfingolípidos tanto en hombres como en mujeres. Se caracteriza por la deficiencia de la enzima lisosomal α-galactosidasa A. La actividad reducida o inexistente de la α-galactosidasa A provoca la acumulación progresiva de GL-3 en los lisosomas de muchos tipos celulares, incluyendo las células endoteliales y parenquimatosas que comienza en los primeros años de vida y se prolonga durante muchas décadas, pudiendo provocar en último lugar deterioros clínicos que pueden llevar a la muerte como resultado de las complicaciones renales, cardíacas y cerebrovasculares. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry incluyen insuficiencia renal, cardiomiopatía y accidentes cerebrovasculares. La acumulación de GL-3 en las células endoteliales renales puede desempeñar un papel en la insuficiencia renal.

Mecanismo de acción

Agalzyme® (agalsidasa beta) proporciona una fuente exógena de α-galactosidasa A en pacientes con enfermedad de Fabry. La agalsidasa beta se internaliza y se transporta hacia los lisosomas, donde ejerce actividad enzimática y cataliza la hidrólisis de glicoesfingolípidos, reduciendo la GL-3 acumulada. 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 revertiendo así el declive progresivo en la función de esos órganos antes de que se produzcan daños irreversibles. Después de la infusión endovenosa, 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.

Evaluación clínica de seguridad, farmacocinética y farmacodinamia.

Estudio clínico de fase I

Estudio comparativo de farmacocinética y farmacodinamia entre 2 formulaciones de agalsidasa beta en dosis única de 1 mg/kg de agalsidasa (Agalzyme®) y el producto de referencia, por infusión endovenosa en 24 voluntarios sanos de sexo masculino.

Se realizaron determinaciones de actividad enzimática plasmática en los controles basales (predosis) y a diferentes tiempos de muestreo a partir del inicio de la infusión. Con estos datos se realizó el análisis cinético y estadístico. La infusión de 1 mg/kg de Agalzyme® fue bien tolerada por los voluntarios. No hubo eventos adversos serios. Todos los eventos adversos fueron calificados como leves y se resolvieron en su totalidad. No se detectaron anticuerpos neutralizantes anti-AGA en ningún voluntario. Se puede concluir que el presente estudio demostró que Agalzyme® es biosimilar al producto de referencia y tiene un comportamiento equivalente en cuanto a su seguridad.

Análisis farmacocinético

En el estudio clínico de fase I, se realizaron determinaciones de actividad enzimática plasmática en los controles basales 0 h (predosis) y a las 1 h, 3 h, 5 h, 5,5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 10 h y 12 h, a partir del inicio de la infusión para las formulaciones Test (Agalzyme®) y referencia. A partir de estos datos, se realizó el análisis estadístico del comportamiento farmacocinético en dos poblaciones por separado: población por protocolo (PP) y población por intención de tratar (ITT). Dicho análisis queda reflejado en la sección "Propiedades Farmacocinéticas".

Análisis farmacodinámico

En el estudio clínico de fase I, se comparó la actividad enzimática obtenida al inicio (0 h) y al final de la infusión de agalsidasa (5 h) para ambos grupos de tratamiento. En ambas poblaciones, el valor de actividad enzimática previo al inicio de la infusión (0 h) fue indetectable.

Para la población por protocolo, la diferencia de actividad enzimática promedio para el producto Agalzyme® fue de 78,38 ± 20,89

mU/mL y para el producto de referencia de 80,81 ± 28,60 mU/mL. Estos resultados muestran una relación de la diferencia actividad enzimática a las 5h Agalzyme®/Referencia de 0,97.

Tabla 1. Diferencia de actividad enzimática (AE) promedio ± DE entre las 0 h y 5 h de la infusión en la población por protocolo (n=22)

	Agalzyme®	Producto de Referencia	Agalzyme®/Referencia
Diferencia de AE entre las 0 h y 5 h	78,38 ± 20,89 mU/ml	80,81 ± 28,60 mU/ml	0,97

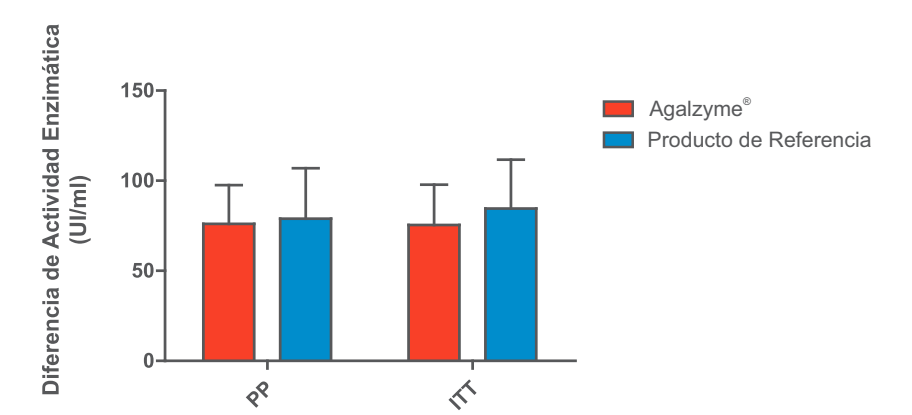
Para el análisis de la población por intención de tratar, la diferencia de actividad enzimática promedio para el producto Agalzyme® fue de 76,06 ± 21,47 mU/mL y para el producto de referencia de 78,97 ± 28,00 mU/mL. Estos resultados muestran una relación de la diferencia actividad enzimática a las 5h Agalzyme®/Referencia de 0,96.

Tabla 2. Diferencia de actividad enzimática (AE) promedio ± DE entre las 0 h y 5 h de la infusión en la población por intención de tratar (n=24)

	Agalzyme®	Producto de Referencia	Agalzyme®/Referencia
Diferencia de AE entre las 0 h y 5 h	76,06 ± 21,47 mU/ml	76,06 ± 21,47 mU/ml	0,96

Las diferencias obtenidas para la población Por Protocolo (n = 22) y por Intención de Tratar (n = 24) se grafican en la Figura 1.

Figura 1: Diferencia de actividad enzimática entre basal (0 h) y fin de la infusión (5h), para ambas poblaciones analizadas. PP: Población por Protocolo. ITT: Población por intención de tratar.



Los valores alcanzados a las 5 h de iniciada la infusión fueron significativamente superiores a los valores basales. En ninguno de los dos análisis realizados se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento a las 5 h (p=0,8210 y p=0,7762, para población PP y para ITT, respectivamente). Los perfiles de concentración-tiempo de agalsidasa beta en plasma tras la infusión de los productos Agalzyme® y del producto de referencia, en dosis de 1 mg/kg en grupos independientes de voluntarios sanos no mostraron diferencias significativas entre ellos. Dado que el IC 90 % de la razón de los cocientes de C_{max}, ABC_{0-12h} y ABC_{0-∞} estuvieron dentro del intervalo 80-125 % y siguiendo la disposición 1746/07 de la ANMAT, las guías ICH y guías EMA se puede concluir que, de acuerdo con los datos obtenidos, Agalzyme® califica como producto biosimilar al producto de referencia.

Evaluación clínica de seguridad y eficacia.

Estudio clínico de fase III

Ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, abierto, de un solo grupo, controlado en el nivel basal, de cambio de tratamiento (switch over), de fase III para evaluar la eficacia y la seguridad de Agalzyme® en 19 pacientes con enfermedad de Fabry ya tratados y estabilizados previamente con el producto de referencia.

El estudio tuvo como objetivo principal evaluar la equivalencia terapéutica entre Agalzyme® y el producto de referencia mediante la medición de Lyso-GB3 (biomarcador subrogante de referencia en Enfermedad de Fabry) en distintos puntos temporales. El criterio de valoración primario consistió en analizar el cociente entre el promedio de las concentraciones séricas de Lyso-GB3 a los 6 meses de tratamiento con Agalzyme® y el promedio basal de Lyso-GB3, obtenido en pacientes previamente estabilizados con el producto de referencia.

Adicionalmente, como objetivos secundarios, se incluyeron análisis de seguridad e inmunogenicidad, así como evaluaciones de calidad de vida y dolor, proporcionando un enfoque integral para valorar el impacto del tratamiento en los pacientes.

En función del cumplimiento de las visitas de 6 meses de todos los pacientes del estudio y acorde a lo previsto en protocolo, se obtuvo el siguiente resultado:

- El cociente del promedio entre los niveles de LysoGb3 a nivel basal y luego de los 6 meses de tratamiento dio como resultado 0,97, lo que sugiere que los valores antes y luego de los 6 meses de tratamiento se mantuvieron idénticos.
- El intervalo de confianza (0,83 - 1,13) incluye el valor de 1, lo que refuerza que no hay una diferencia significativa entre el nivel al inicio y después de 6 meses de tratamiento.
- Este análisis sugiere que Agalzyme® y el producto de referencia podrían tener una eficacia comparable en términos de mantener los niveles de Lyso-GB3.

Estos resultados del ensayo clínico de fase III, diseñado para evaluar la biosimilaridad de Agalzyme® frente al producto de referencia, demuestran resultados prometedores en términos de eficacia. Los datos obtenidos hasta el momento sugieren que el tratamiento cumple con los criterios establecidos de biosimilaridad, según lo evidenciado por el análisis del endpoint primario del estudio. Estos hallazgos respaldan la equivalencia clínica entre el biosimilar y el producto de referencia.

La seguridad de Agalzyme® ha sido evaluada de manera integral en el estudio de eficacia y seguridad de Fase III en pacientes con Enfermedad de Fabry. Este estudio incluyó un seguimiento exhaustivo de los eventos adversos y otros parámetros relacionados con la seguridad del tratamiento. Además, como parte de los objetivos secundarios, se llevaron a cabo determinaciones de anticuerpos anti-AGA para monitorear posibles respuestas inmunológicas al fármaco, estas evaluaciones continuarán realizándose durante el desarrollo del estudio.

En lo que respecta a seguridad, se registraron seis eventos adversos serios, ninguno relacionado a la medicación en estudio. No se identificaron eventos adversos nuevos que estuvieran documentados en la bibliografía ni observados previamente con el tratamiento del producto de referencia.

En lo que respecta a inmunogenicidad, se obtuvo utilizando como punto de corte un % de neutralización del 50%, según se describe en la bibliografía de referencia. Sólo un paciente fue positivo desde el tiempo 0 y se mantuvo con un valor de % de neutralización positivo hasta los 12 meses y todos los demás pacientes fueron negativos desde el tiempo 0 y se mantuvieron negativos en los tiempos evaluados (basal, 3 meses, 6 meses y 12 meses).

Eficacia y seguridad del producto de referencia

La eficacia y la seguridad de la agalsidasa beta de referencia fueron evaluadas previamente en dos estudios 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 el primer ensayo clínico controlado frente a placebo, la agalsidasa beta de referencia 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 agalsidasa beta, 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 de referencia, 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 la agalsidasa beta de referencia se demostró de nuevo en la extensión abierta de este ensayo. Con la información

521 x 335 mm

PANTONE 425 U

PANTONE WARM RED U

PANTONE PROCESS BLUE U

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 los pacientes. Sin embargo, el efecto renal del tratamiento con la agalsidasa beta de referencia 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 la agalsidasa beta de referencia reduciría el índice de aparición de enfermedad renal, cardíaca o cerebrovascular, o muerte. Los resultados de estos estudios indican que el tratamiento con la agalsidasa beta de referencia 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.

Propiedades farmacocinéticas

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

En el estudio clínico fase I comparativo de farmacocinética y farmacodinámica entre Agalzyme® y la agalsidasa beta de referencia en dosis única de 1 mg/kg por infusión endovenosa en voluntarios sanos de sexo masculino, se realizaron determinaciones de actividad enzimática plasmática en los controles basales (predosis) y a las 1 h; 3 h; 5 h; 5,5 h; 6 h; 7 h; 8 h; 10 h y 12 h a partir del inicio de la infusión. A partir de estos datos se realizó el análisis cinético y estadístico.

En la Figura 1 se grafica el promedio de estos valores para cada formulación, analizado según la población Por Protocolo (n = 22):

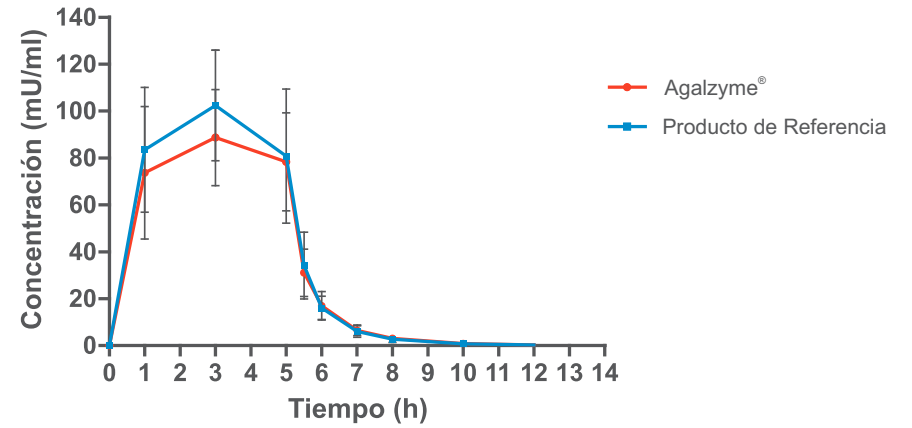


Figura 1. Curvas promedio con desvío estándar de concentración plasmática en función del tiempo de los productos Agalzyme® y de referencia (n=22)

Los perfiles de concentración-tiempo de agalsidasa beta en plasma tras la infusión endovenosa de los productos Agalzyme® y de referencia, en dosis de 1 mg/kg en grupos independientes de voluntarios sanos (n=11 para cada formulación) no mostraron diferencias significativas entre ellos.

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 Agalzyme® debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Fabry u otras enfermedades metabólicas hereditarias. La dosis recomendada de Agalzyme® es de 1mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada 2 semanas por infusión endovenosa. 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 0,3mg/kg cada 2 semanas podría mantener el aclaramiento de GL-3 (globotriaosilceramida) 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 infusión 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 infusión. Una vez se haya determinado la tolerancia del paciente, la velocidad de infusión puede aumentarse gradualmente en las infusiones posteriores. La infusión domiciliaria de Agalzyme® se debe considerar para pacientes con buena tolerancia a las infusiones. La decisión de pasar a la infusión domiciliaria se debe tomar tras la evaluación y recomendación del médico que está tratando al paciente. Los pacientes que experimenten efectos adversos durante la infusión domiciliaria necesitarán detener de inmediato el proceso de infusión y buscar la atención de un profesional sanitario. Las siguientes infusiones deberán tener lugar en un entorno clínico. La dosis y la velocidad de infusión domiciliaria deberán ser constantes y no deberán cambiarse sin la supervisión de un profesional sanitario.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario modificar la dosis en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Agalsidasa beta no ha sido evaluada en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

No se puede recomendar una posología en pacientes mayores de 65 años ya que todavía no se ha estudiado la seguridad y eficacia de Agalzyme® en este grupo de pacientes.

Pacientes pediátricos

Datos adicionales en pacientes con enfermedad de Fabry de 2 a 16 años de edad demostraron que el perfil general de seguridad de agalsidasa beta fue similar entre la población pediátrica y la adulta. Por ende, no es necesario modificar la dosis en niños.

Instrucciones de uso

El polvo liofilizado para infusión endovenosa debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables, diluirse en solución de cloruro sódico al 0,9% y administrarse mediante infusión endovenosa.

Utilice una técnica aséptica

- Calcule el número de viales necesarios para la reconstitución en función del peso de cada paciente y retírelos previamente de la heladera para que se establezcan a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Cada vial de Agalzyme® es para un único uso.

Reconstitución

Reconstituya cada vial de Agalzyme® 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, al añadir 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. Reconstituya cada vial de Agalzyme® 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, al añadir 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.

- Una vez reconstituida, la solución 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 esto ocurre.*

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

- 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

- Antes de añadir el volumen reconstituido de Agalzyme® necesario para la dosis del paciente, se recomienda retirar de la bolsa de infusión un volumen equivalente de solución de cloruro sódico al 0,9%.

- Elimine el aire contenido en la bolsa de infusión para minimizar la interfase aire/líquido.

- Extraiga lentamente de cada vial la solución reconstituida (7 mL equivalentes a 35 mg o 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.

- A continuación, inyecte lentamente la solución reconstituida directamente en la solución 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 infusión 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 solo 500 mL. Invierta cuidadosamente o dé un masaje suave a la bolsa de infusión para mezclar la solución diluida. No sacuda ni agite excesivamente la bolsa de infusión.

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Inmunogenicidad

Puesto que la agalsidasa beta (α-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 los pacientes desarrolló anticuerpos IgG a la r-haGAL, principalmente en los 3 meses posteriores a la primera infusión de agalsidasa beta. Con el tiempo, la mayoría de los pacientes seropositivos en los ensayos clínicos de la bibliografía 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 a la infusión

Los pacientes con anticuerpos a la r-haGAL tienen más posibilidades de experimentar reacciones asociadas con la infusión (RAI) definidas como cualquier evento adverso relacionado que ocurra el día de la infusión. 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 ensayos clínicos realizados con agalsidasa beta, el sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes experimentaron al menos una reacción asociada con la infusión (**Ver Reacciones Adversas**). La frecuencia de los RAI disminuyó con el tiempo. Los pacientes que experimentaron reacciones leves o moderadas asociadas con la infusión al ser tratados con agalsidasa beta durante los ensayos clínicos, han continuado con el tratamiento tras una reducción de la velocidad de infusión (<0,15 mL/min; 10mg/hora) y/o tratamiento previo con antihistamínicos, paracetamol, ibuprofeno y/o corticosteroides.

Hipersensibilidad

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

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 Agalzyme® 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 agalsidasa beta dicho fármaco se ha vuelto a administrar en algunos pacientes que dieron positivo para anticuerpos IgE o que presentaron una prueba cutánea positiva a agalsidasa beta. La administración de reinicio del fármaco fue a una dosis baja y a una velocidad de infusión menor (1/2 de la dosis terapéutica a 1/25 de la velocidad inicial estándar recomendada). Una vez que el paciente tolera la infusión, la dosis se puede aumentar hasta alcanzar la dosis terapéutica de 1 mg/kg y la velocidad de infusión puede aumentarse gradualmente en función de la tolerancia.

Pacientes con enfermedad renal avanzada

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

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 Agalzyme® con cloroquina, amiodarona, benoquin o gentamicina, debido al riesgo teórico de inhibición de la actividad intracelular de α-galactosidasa A.

Carcinogénesis, Mutagénesis (Datos preclínicos sobre seguridad)

Los datos en los estudios no clínicos no pusieron de manifiesto un peligro especial para el hombre. No se han llevado a cabo estudios respecto a otras etapas del desarrollo. No se espera un potencial genotóxico ni carcinogénico.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Los datos disponibles de un subestudio sobre el embarazo dentro del registro de la enfermedad de Fabry, informes de casos posteriores a la comercialización y series de casos con el uso de la agalsidasa beta de referencia y con producto aprobado en EE.UU. durante el embarazo no han identificado un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos mayores, abortos espontáneos u otros resultados adversos maternos o fetales (ver Datos). Los estudios de reproducción realizados en ratas a dosis de hasta 68 veces la dosis humana no han revelado evidencias de efectos sobre el desarrollo embrionario (ver Datos). Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos humanos

Los datos disponibles de un subestudio sobre el embarazo dentro del registro de la enfermedad de Fabry, los informes de casos posteriores a la comercialización y las series de casos con uso de la agalsidasa beta de referencia durante el embarazo no han identificado un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos mayores, aborto espontáneo u otros resultados adversos maternos o fetales. En el subestudio de embarazo del registro de la enfermedad de Fabry, 33 embarazos expuestos a la agalsidasa beta de referencia antes o durante el embarazo tuvieron un resultado conocido; 5 fueron notificados como expuestos en el primer trimestre.

Datos en animales

Se evaluaron los efectos de la agalsidasa beta sobre el desarrollo embrionario en ratas a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg/día (hasta 68 veces la dosis humana de 1 mg/kg cada 2 semanas en base a la superficie corporal) durante los días 7 a 17 de gestación. En los hígados maternos de los grupos de 10 y 30 mg/kg/día (23 y 68 veces la dosis humana sobre la base de la superficie corporal) se observó necrosis hepatocelular compatible con la acumulación del artículo de ensayo. No se observaron efectos adversos de la

agalsidasa beta sobre el desarrollo embrio fetal en ratas.

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 Agalzyme® a menos que los beneficios de la lactancia superen los posibles riesgos asociados al tratamiento con agalsidasa beta. No se han realizado estudios de evaluación de los efectos potenciales de Agalzyme® sobre el deterioro de la fertilidad.

Uso Pediátrico
La seguridad y eficacia de agalsidasa beta se han establecido en pacientes pediátricos basándose en estudios adecuados y bien controlados en adultos, un estudio abierto de la bibliografía de un solo grupo en 16 pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry de entre 8 y 16 años, y datos adicionales disponibles en la literatura en 24 pacientes con enfermedad de Fabry de entre 2 y 7 años. El perfil general de seguridad de agalsidasa fue similar entre la población pediátrica y la adulta.

Uso Geriátrico
No se ha determinado la seguridad y la eficacia de agalsidasa beta en pacientes mayores de 65 años.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
El día de la administración, Agalzyme® puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que pueden producirse mareos, somnolencia, vértigo y síncope (**ver Reacciones Adversas**).

REACCIONES ADVERSAS
Como la agalsidasa beta (r-haGAL) 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-haGAL tienen mayor posibilidad de experimentar reacciones asociadas a la infusión. Se han notificado casos de reacciones que sugieren hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Las reacciones adversas más comunes incluyen escalofríos, pirexia, sensación de frío, náuseas, vómitos, cefaleas, parestesia. El sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes experimentó al menos una reacción asociada a la infusión. Agalsidasa beta también puede producir reacciones anafilácticas.

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: ≥ 1/1.000 a < 1/100) las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos desarrollados por el producto de referencia con un total de 168 pacientes (154 varones y 14 mujeres), administrado a una dosis de 1mg/kg cada 2 semanas, durante un periodo mínimo de una única infusión hasta un periodo 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 por el producto de referencia solamente durante el periodo posterior a la comercialización también se incluyen en la siguiente tabla en una categoría de “frecuencia no conocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Puede haber variación en dicha información según la bibliografía consultada. 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 Agalzyme®				
Sistema de clasificación de reacciones adversas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis	Rinitis	
Trastornos del sistema				Reacción anafilactoide
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, parestesia	Mareos, somnolencia, hipoestesia, ardor, letargo, síncope	Hiperestesia, temblor	
Trastornos oculares		Aumento de 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 de extremidades	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, congestión nasal, opresión en la garganta, sibilancia, tos, disnea exacerbada	Broncoespasmo, 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 músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades, mialgia, dolor de espalda, espasmos musculares, artralgia, opresión muscular, rigidez musculoesquelética	Dolor musculoesquelético	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Escalofríos, pirexia, sensación de frío	Fatiga, molestias torácicas, sensación de calor, edema periférico, dolor, astenia, dolor torácico, edema facial, hipertermia	Sensación de calor y frío, síndrome pseudogripal, dolor en el lugar de la infusión, reacción en el lugar de la infusión, trombosis en el lugar de la inyección, malestar general, edema	
Exploraciones complementarias				Descenso de 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). Las reacciones asociadas con la infusión consistieron sobre todo en fiebre y escalofríos. Los síntomas adicionales considerados de leves a moderados incluyeron: disnea, hipoxia (descenso de la saturación de oxígeno), opresión en la garganta, molestias torácicas, rubefacción, prurito, urticaria, edema facial, edema angioneurótico, rinitis, broncoespasmo, taquipnea, respiración sibilante, hipertensión, hipotensión, taquicardia, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dolor relacionado con la infusión (incluyendo dolor en las extremidades, mialgiay cefalea). Se logró controlar las reacciones asociadas con la infusión mediante la reducción de la velocidad de infusión 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 a la infusión. 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 en pacientes pediátricos (mayores a 7 años) sugiere que el perfil de seguridad del tratamiento con

Agalzyme® no difiere del de los adultos.

NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS
Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso, incluso si no figura en el listado anterior. También puede comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al 0800-333-1234 (ANMAT responde), o el laboratorio Biosidus, llamando al 0800-666-2527 (Programa de atención para pacientes de Biosidus S.A.U.) o a través de la página web https://biosvida.com.ar/ o www.biosidus.com.ar/farmacovigilancia.html

SOBREDOSIS
No se han notificado casos de sobredosis. Se ha demostrado la utilización de una dosis de hasta 3 mg/kg de peso corporal.

En Argentina:
En caso de administración accidental o de ser considerado necesario por el profesional médico, consultar al centro más cercano o a los siguientes hospitales especializados:
- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, teléfono 4962-6666,
- Hospital de Niños Pedro Elizalde, teléfono 4300-2115,
- Hospital Posadas, teléfono 4658-7777.

INCOMPATIBILIDADES
En ausencia de estudios de incompatibilidad, Agalzyme® no debe mezclarse con otros medicamentos de la misma infusión.

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. Las soluciones reconstituidas deben ser utilizadas de inmediato. Si el uso inmediato no es posible, la solución reconstituida y diluida para infusión puede almacenarse por un máximo de 24 hs entre 2° y 8° C.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
Viales no abiertos
Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

Soluciones reconstituidas y diluidas
Las soluciones reconstituidas deben ser utilizadas de inmediato. Si el uso inmediato no es posible, la solución reconstituida y diluida para infusión puede almacenarse por un máximo de 24 hs entre 2 y 8° C. No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico donde tirar los medicamentos que ya no utiliza.

PRESENTACIONES
Agalzyme® 5 mg: 1 estuche conteniendo 1 vial con polvo liofilizado para infusión endovenosa de agalsidasa beta 5 mg.
Agalzyme® 35 mg: 1 estuche conteniendo 1 vial con polvo liofilizado para infusión endovenosa de agalsidasa beta 35 mg.

Mantener fuera del alcance de los niños.
No use este medicamento si la etiqueta o el envase están dañados.

Usted puede usar Agalzyme® hasta el último día del mes indicado en el envase. No use Agalzyme® luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto por favor complete la ficha disponible en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 60.327

Biosidus S.A.U.
Constitución 4234, (C1254ABX) C.A.B.A., Argentina.
Elaborado en: Carlos Villate 5148, Munro (CP: 1605), Buenos Aires, Argentina. (Ingrediente Farmacéutica Activo)
Av. de los Quilmes 137, Bernal Oeste, Quilmes, Buenos Aires, Argentina. (Producto Terminado)
Directora Técnica: Verónica Grimoldi, Bioquímica y Farmacéutica.

Aprobado por disposición: 2025/830

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

AGALZYME®

Agalsidasa beta 5 mg

Agalsidasa beta 35 mg

POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN ENDOVENOSA

Venta bajo receta
Industria Argentina

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.
- 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, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

1. ¿Qué es Agalzyme® y para qué se utiliza?
Agalzyme® contiene el principio activo de 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 A 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.

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

Agalzyme® está indicado en adultos, adolescentes y niños de 2 años o mayores.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar Agalzyme®?
No use Agalzyme®
- Si es alérgico a agalsidasa beta o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de comenzar a usar Agalzyme®. Si está en tratamiento con Agalzyme® puede desarrollar reacciones relacionadas con la infusión. Una reacción relacionada con la infusión es cualquier efecto adverso que se produce durante la infusión o hasta el final del día de la infusión. Si experimenta una reacción como ésta, debe **decírselo a su médico inmediatamente**. Puede que necesite otros medicamentos para prevenir este tipo de reacciones.

Niños y adolescentes
Datos adicionales en pacientes con enfermedad de Fabry de 2 a 16 años de edad demostraron que el perfil general de seguridad de Agalzyme® fue similar entre la población pediátrica y la adulta.

Interacción de Agalzyme® con otros medicamentos.
Informe a su médico 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, benoquina o gentamicina. Existe un riesgo teórico de reducción de la actividad de la agalsidasa beta.

Embarazo, lactancia y fertilidad
La experiencia en la utilización de la agalsidasa beta de referencia en mujeres embarazadas con producto aprobado en EE.UU. no han identificado un riesgo asociado al fármaco de anomalías en el recién nacido, abortos espontáneos u otros resultados adversos maternos o fetales. No hay experiencia en la utilización de Agalzyme® en mujeres embarazadas. 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 Agalzyme® a menos que los beneficios de la lactancia superen los posibles riesgos asociados al tratamiento con este producto Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico 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 Agalzyme®. Hable primero con su médico.

3. ¿Cómo usar Agalzyme®?
Agalzyme® se administra mediante goteo en una vena (mediante infusión endovenosa). Se suministra en forma de polvo que se mezclara con agua estéril antes de administrarse (ver información destinada a los profesionales sanitarios al final del prospecto). Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Agalzyme® solo 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 infusiones domiciliarias. Póngase en contacto con su médico si desea recibir el tratamiento en su domicilio. La dosis recomendada de Agalzyme® 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 Agalzyme® para niños de 2 años o mayores y adolescentes 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 Agalzyme® del que debiera:
Se ha demostrado que dosis de hasta 3 mg/kg de peso corporal son seguras. En caso de administración accidental o de ser considerado necesario, consultar con su profesional médico o acérquese al centro médico mas cercano.

Si olvidó usar Agalzyme®:
Si se le ha olvidado una infusión de Agalzyme®, póngase en contacto con su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos
Al igual que todos los medicamentos, éste 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 infusión"). 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 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 infusión 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
Dificultad respiratoria	Aumento del ritmo cardíaco	Rubefacción
Picazón	Dolor abdominal	Dolor
Secreción lagrimal anormal	Dolor de espalda	Sensación de opresión en la garganta
Debilidad	Erupción	Mareos
Acufenos	Ritmo cardíaco bajo	Palpitaciones
Congestión nasal	Letargo	Descenso de la sensibilidad al dolor
Diarrea	Síncope	Ardor
Enrojecimiento de la piel	Tos	Sibilancia
Dolores musculares	Molestias abdominales	Urticaria
Aumento de la presión arterial	Hinchazón en la cara	Dolor en las extremidades
Hinchazón repentina de la cara o la garganta	Dolor en las articulaciones	Nasofaringitis
Edema de las extremidades	Disminución de la tensión arterial	Sofocos
Vértigo	Molestias torácicas	Sensación de calor
Molestias estomacales	Edema facial	Hipertermia
Calambres musculares	Dificultad respiratoria exacerbada	Disminución de la sensibilidad en la boca
	Tirantez muscular	Rigidez musculoesquelética

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

Temblor	Picazón de ojos	Frecuencia cardíaca baja debido a trastorno de conducción
Ojos rojos	Inflamación del oído	Aumento de la sensibilidad al dolor
Dolor de oídos	Broncoespasmo	Congestión de las vías respiratorias superiores
Dolor de garganta	Rinorrea	Erupción en la piel de color rojo
Respiración rápida	Ardor de estómago	(manchas moradas) despigmentación cutánea
Erupción en la piel que produce picazón	Molestias cutáneas	Frio en las extremidades
Sensación de frío y calor	Dolor musculoesquelético	Coagulación en el lugar de la infusión
Dificultad para tragar	Rinitis	Despigmentación cutánea
Dolor en el lugar de la infusión	Síndrome similar a la gripe	Edema
Reacción en el lugar de la infusión	Malestar	

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 la ANMAT a través de la página web: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamando a ANMAT responde 0800-333-1234. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Agalzyme®

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. No use este medicamento si la etiqueta o el envase están dañados.

Viales no abiertos
Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

Soluciones reconstituidas y diluidas
Las soluciones reconstituidas deben ser utilizadas de inmediato. Si el uso inmediato no es posible, la solución reconstituida y diluida para infusión puede almacenarse por un máximo de 24 hs entre 2 y 8° C. No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico donde tirar los medicamentos que ya no utiliza.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Agalzyme® 5 mg
- El principio activo es agalsidasa beta. Después de la reconstitución, cada vial contiene 5 mg de agalsidasa beta por ml.
- Los demás componentes son:
o Manitol
o Fosfato sódico monobásico monohidrato
o Hidróxido de sodio

Composición de Agalzyme® 35 mg
- El principio activo es agalsidasa beta. Después de la reconstitución, cada vial contiene 5 mg de agalsidasa beta por ml.
- Los demás componentes son:
o Manitol
o Fosfato sódico monobásico monohidrato
o Hidróxido de sodio

Aspecto del producto y contenido del envase
Agalzyme® 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:
Agalzyme® 5 mg: 1 estuche conteniendo 1 vial con polvo liofilizado para infusión endovenosa de agalsidasa beta 5 mg.
Agalzyme® 35 mg: 1 estuche conteniendo 1 vial con polvo liofilizado para infusión endovenosa de agalsidasa beta 35 mg.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:60.327

Biosidus S.A.U.
Constitución 4234, (C1254ABX) C.A.B.A., Argentina.
Elaborado en: Carlos Villate 5148, Munro (CP: 1605), Buenos Aires, Argentina. (Ingrediente Farmacéutica Activo)
Av. de los Quilmes 137, Bernal Oeste, Quilmes, Buenos Aires, Argentina. (Producto Terminado)
Directora Técnica: Verónica Grimoldi, Bioquímica y Farmacéutica.

Aprobado por disposición: 2025/830