

Cómo prepararse para el tratamiento

AVLAYAHTM
(tvidenofusp alfa-eknm)



Información clave sobre la infusión

- AVLAYAHTM se administra mediante infusión semanal.
- La dosis de AVLAYAH que recibirá se basa en su peso corporal.
- Las primeras infusiones se administrarán en una clínica o en un hospital.
- Las infusiones posteriores podrán administrarse en casa según el criterio de su médico.



Qué esperar el día de la infusión

- Antes de iniciar el tratamiento con AVLAYAH, su médico puede administrarle **medicamentos como antihistamínicos, antitérmicos o esteroides** para ayudar a reducir el riesgo de reacciones asociadas a la infusión (IAR), que pueden presentarse durante o después de la infusión.
- Tenga en cuenta que podría necesitar **tiempo adicional en la clínica** o el hospital antes de comenzar la infusión para el registro, la preparación, la supervisión y la atención de seguimiento.
- Al comienzo del tratamiento, la infusión puede durar aproximadamente **4 horas**, aunque este tiempo puede variar según la persona y, en algunos casos, ser más largo.
- Una vez que haya alcanzado la dosis de mantenimiento y la tolere bien, la duración de la infusión podrá reducirse a un mínimo de 3 horas.

Dosis recomendada de AVLAYAH para los pacientes

Semanas 1 a 4

3 mg/kg por semana >

Para comenzar, se administrará una dosis de 3 mg/kg durante al menos 4 semanas

Semanas 5 a 8

7.5 mg/kg por semana >

Después, la dosis aumentará a 7.5 mg/kg una vez que la persona haya tolerado bien la dosis de 3 mg/kg

Semana 9 en adelante

15 mg/kg por semana

Más adelante, la dosis aumentará a 15 mg/kg una vez que la persona haya tolerado bien la dosis de 7.5 mg/kg

El **aumento gradual de la dosis** de AVLAYAH ayuda a reducir el riesgo de IAR. Se necesitarán al menos 9 semanas para alcanzar la dosis de mantenimiento de 15 mg/kg, aunque este período puede ser mayor según la tolerancia al medicamento.



Infusión en casa

Una vez que alcance la dosis de mantenimiento de AVLAYAH y la tolere bien, podrá ser elegible para recibir infusiones en casa bajo la supervisión de un profesional de la salud. **Su médico evaluará su respuesta al tratamiento y determinará si esta opción es adecuada para usted.**

¿QUÉ ES AVLAYAH?

AVLAYAH está aprobado para el tratamiento de los síntomas neurológicos en pacientes pediátricos con síndrome de Hunter que pesen al menos 5 kg y que aún no presenten enfermedad neurológica avanzada. Esta aprobación se basa en la reducción de los niveles de sulfato de heparano (HS) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el líquido que rodea el cerebro y la médula espinal. Actualmente se están realizando estudios para confirmar en qué medida este tratamiento mejora los síntomas clínicos. No se recomienda utilizar AVLAYAH en combinación con otras terapias de reemplazo enzimático para el tratamiento del síndrome de Hunter.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

AVLAYAH puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. Se han producido reacciones alérgicas potencialmente mortales tanto al inicio del tratamiento como después de múltiples dosis a lo largo del tiempo, entre ellas:

- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Sibilancias
- Urticaria
- Mareo o desmayo
- Vómitos
- Hinchazón de labios y lengua

Informe de inmediato a su profesional de la salud si presenta alguno de estos síntomas. Si se produce una reacción alérgica grave, el tratamiento se interrumpirá y se administrará tratamiento de emergencia, incluido el uso de epinefrina.

Consulte la siguiente página para obtener Información de seguridad importante adicional.

Manejo de las reacciones de hipersensibilidad y de las asociadas a la infusión (IAR)

AVLAYAH puede causar efectos secundarios graves, incluidas IAR.

Si presenta **una reacción leve o moderada**, su médico puede reducir la velocidad de la infusión o interrumpirla temporalmente.

- Si su médico interrumpe la infusión, decidirá cuidadosamente cómo continuar y lo mantendrá bajo observación.
 - Su médico también puede ajustar la medicación previa al tratamiento.

Si presenta **una reacción grave** durante el tratamiento con AVLAYAH, su médico suspenderá la infusión de inmediato y le administrará el tratamiento médico adecuado.

- Antes de **volver a administrarle AVLAYAH después de una reacción grave**, su médico evaluará cuidadosamente los riesgos y beneficios y lo monitoreará de cerca.
 - Para su mayor seguridad, el médico también puede ajustar la medicación previa al tratamiento, reducir la velocidad de la infusión o disminuir la dosis.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de AVLAYAH, su médico no administrará la dosis omitida. El **tratamiento se reanuda lo antes posible**, manteniendo el intervalo semanal entre infusiones.

Consejos y recordatorios



Llegue con anticipación

Llegue con tiempo suficiente para estacionar y acomodarse.



Lleve refrigerios y bebidas

Las visitas para la infusión pueden ser largas y las opciones de comida pueden ser limitadas. Antes de la infusión, consulte con la clínica si existe alguna restricción alimentaria.



Planifique alguna actividad de entretenimiento

Descargue programas, lleve libros o traiga juguetes favoritos para que todos puedan mantenerse entretenidos.



Lleve un diario de las infusiones

Registre las infusiones, cómo fue el día y cualquier síntoma que note.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE (cont.)

Reacciones asociadas a la infusión (IAR). Las IAR se presentaron durante la infusión o dentro de las 24 horas posteriores a la administración de AVLAYAH, e incluyeron:

- Escalofríos
- Hinchazón
- Presión arterial baja (mareo o desmayo)
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Urticaria
- Sibilancias
- Fiebre
- Enrojecimiento o rubor de la piel
- Erupción cutánea
- Tos
- Diarrea
- Dolor abdominal
- Vómitos
- Dolor de cabeza
- Irritabilidad
- Pequeñas protuberancias en la piel

Si presenta una IAR, su médico puede reducir la velocidad de la infusión, interrumpirla temporalmente, ajustar la dosis o suspenderla, según la gravedad de la reacción. También pueden administrarle medicamentos antes de la infusión para ayudar a prevenir estas reacciones. Los pacientes con problemas cardíacos o pulmonares pueden tener un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves por estas reacciones y el médico los monitoreará de cerca.

Se observó anemia (recuento bajo de glóbulos rojos) durante el tratamiento con AVLAYAH y puede requerir controles periódicos de hemoglobina mediante análisis de laboratorio. Comuníquese con su profesional de la salud si presenta síntomas (por ejemplo, fatiga o palidez) que puedan indicar anemia.

Se observó nefropatía membranosa (trastorno renal que afecta los filtros encargados de eliminar los desechos y el exceso de líquido de los riñones) en un paciente tratado con AVLAYAH. Su médico monitoreará la función renal durante el tratamiento.

Los efectos secundarios más comunes (en el 20% o más de los pacientes) fueron:

- Reacciones asociadas a la infusión
- Infección de las vías respiratorias superiores
- Infección de oído
- Fiebre
- Anemia (recuento bajo de glóbulos rojos)
- Tos
- Vómitos
- Diarrea
- Erupción cutánea
- COVID-19
- Secreción o congestión nasal
- Caídas
- Dolor de cabeza
- Lesiones en la piel
- Urticaria

Comuníquese de inmediato con su profesional de la salud si presenta cualquier efecto secundario. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de AVLAYAH. Puede informar los efectos secundarios a la FDA en www.fda.gov/medwatch o llamar al 1-800-FDA-1088.

También puede informar los efectos secundarios a Denali Therapeutics al 1-833-ONE-DNLI (1-833-663-3654).

Consulte la Información de prescripción completa para obtener Información de seguridad importante adicional, incluidos los efectos secundarios graves.



© 2026 Denali Therapeutics. Todos los derechos reservados. AVLAYAH y el logotipo de AVLAYAH son marcas de Denali Therapeutics. Denali y el logotipo de Denali son marcas registradas de Denali Therapeutics. Todas las demás marcas son propiedad de sus respectivos dueños. C-US-TDA-00076 04/2026



ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Los aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar AVLAYAH™ de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de AVLAYAH.

AVLAYAH (tvidenofusp alfa-eknm) para inyección, para uso intravenoso

Aprobación inicial en EE. UU.: 2026

ADVERTENCIA: REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD, INCLUIDA LA ANAFILAXIA

Consulte la información de prescripción completa para la advertencia en recuadro completa.

- Se ha producido anafilaxia durante las primeras etapas de la terapia de reemplazo enzimático y luego de su uso prolongado. (5.1)
- Inicie el tratamiento con AVLAYAH en un centro sanitario que disponga de medidas adecuadas de supervisión y apoyo médico, incluido el acceso a equipos de reanimación cardiopulmonar. (5.1)
- Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave (p. ej., anafilaxia), suspenda AVLAYAH e inicie de inmediato el tratamiento médico adecuado, incluido el uso de epinefrina. (5.1)

INDICACIONES Y USO

AVLAYAH es una enzima lisosomal hidrolítica específica para glucosaminoglucanos (GAG) indicada para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas del síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis tipo II, MPS II) cuando se inicia en pacientes pediátricos presintomáticos o sintomáticos que pesan al menos 5 kg antes de la aparición de deterioro neurológico avanzado. (1)

Esta indicación ha sido aprobada en el marco de un procedimiento de aprobación acelerada, basándose en la reducción del sulfato de heparano en el líquido cefalorraquídeo observada en pacientes tratados con AVLAYAH. La aprobación de esta indicación está sujeta a la confirmación del beneficio clínico en uno o más ensayos confirmatorios. (1)

Limitaciones de uso

No se recomienda utilizar AVLAYAH en combinación con otras terapias de reemplazo enzimático. (1)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- La administración de AVLAYAH debe ser supervisada por un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. (2.1)

- Obtenga un valor basal de hemoglobina en todos los pacientes. (2.1)
- La dosis de mantenimiento recomendada de AVLAYAH para pacientes pediátricos que pesan al menos 5 kg es de 15 mg/kg, administrada una vez por semana como infusión intravenosa durante aproximadamente 4 horas. (2.2, 2.6)
- Inicie el tratamiento con AVLAYAH con un régimen de aumento gradual de la dosis. (2.2)
- Consulte la información de prescripción completa para conocer las modificaciones de la posología y forma de administración y la supervisión. (2.3)
- Consulte la información de prescripción completa para ver instrucciones de preparación y administración. (2.4, 2.6)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 150 mg de tvidenofusp alfa-eknm como polvo liofilizado en un vial de dosis única para reconstitución y posterior dilución. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Reacciones asociadas a la infusión (IAR)*: si se produce una reacción asociada a la infusión grave, suspenda AVLAYAH e inicie el tratamiento médico adecuado. (5.2)
- *Anemia*: obtenga niveles de hemoglobina basal en todos los pacientes y haga un seguimiento a los 3 meses del inicio del tratamiento y así como cuando esté clínicamente indicado. Indique medidas de apoyo adecuadas para la anemia según el criterio clínico. (5.3)
- *Nefropatía membranosa*: haga seguimiento de la creatinina sérica y la relación proteína-creatinina en orina. Ante la sospecha de nefropatía membranosa, realice una evaluación diagnóstica e inicie el tratamiento adecuado. (5.4)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 20\%$) fueron IAR, infecciones de las vías respiratorias superiores, infección de oído, pirexia, anemia, tos, vómitos, diarrea, erupción cutánea, COVID-19, rinorrea, congestión nasal, caídas, dolor de cabeza, abrasión cutánea y urticaria. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Denali Therapeutics al número gratuito 1-833-ONE-DNLI (1-833-663-3654) o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o a través de www.fda.gov/medwatch.

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Actualizado en: 3/2026

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD, INCLUIDA LA ANAFILAXIA

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Recomendaciones importantes antes de iniciar el tratamiento con AVLAYAH
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Modificaciones de la posología y forma de administración y la supervisión
- 2.4 Instrucciones de preparación
- 2.5 Instrucciones de almacenamiento de soluciones reconstituidas y diluidas
- 2.6 Instrucciones de administración
- 2.7 Dosis omitidas

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia
- 5.2 Reacciones asociadas a la infusión
- 5.3 Anemia
- 5.4 Nefropatía membranosa

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones que se omiten en la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD, INCLUIDA LA ANAFILAXIA

Los pacientes tratados con terapias de reemplazo enzimático, incluyendo AVLAYAH, han experimentado reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluida la anafilaxia. Se ha producido anafilaxia durante las primeras etapas de la terapia de reemplazo enzimático y luego de su uso prolongado.

Inicie el tratamiento con AVLAYAH en un centro sanitario que disponga de medidas adecuadas de supervisión y apoyo médico, incluido el acceso a equipos de reanimación cardiopulmonar. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave (p. ej., anafilaxia), suspenda AVLAYAH e inicie de inmediato el tratamiento médico adecuado, incluido el uso de epinefrina. Informe a los pacientes sobre los síntomas de reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluida la anafilaxia, e indíqueles que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

1 INDICACIONES Y USO

AVLAYAH está indicado para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas del síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis tipo II, MPS II) cuando se inicia en pacientes pediátricos presintomáticos o sintomáticos que pesan al menos 5 kg antes de la aparición de deterioro neurológico avanzado.

Esta indicación ha sido aprobada en el marco de un procedimiento de aprobación acelerada, basándose en la reducción del sulfato de heparano en el líquido cefalorraquídeo [*consulte la sección Estudios clínicos (14)*]. La aprobación de esta indicación está sujeta a la confirmación y descripción del beneficio clínico en uno o más ensayos confirmatorios.

Limitaciones de uso

No se recomienda utilizar AVLAYAH en combinación con otras terapias de reemplazo enzimático para el tratamiento del síndrome de Hunter.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Recomendaciones importantes antes de iniciar el tratamiento con AVLAYAH

Administre AVLAYAH bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Inicie el tratamiento con AVLAYAH en un centro sanitario que disponga de medidas adecuadas de supervisión y apoyo médico, incluido el acceso a equipos de reanimación cardiopulmonar [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Considere el tratamiento previo con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

Obtenga un valor basal de hemoglobina en todos los pacientes [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

2.2 Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de AVLAYAH para pacientes pediátricos que pesan al menos 5 kg es de 3 mg/kg administrada una vez por semana mediante infusión intravenosa.

Para reducir el riesgo de reacciones asociadas a la infusión (IAR), siga el régimen de aumento gradual de la dosis indicado en la Tabla 1 [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]. Administre cada nivel de dosis durante al menos 4 semanas antes de aumentar al siguiente nivel de dosis.

La dosis de mantenimiento recomendada de AVLAYAH para pacientes pediátricos que pesan al menos 5 kg es de 15 mg/kg administrada una vez por semana mediante infusión intravenosa.

Tabla 1: Dosis de AVLAYAH recomendada para pacientes pediátricos que pesan ≥ 5 kg^a

Semana de tratamiento	Nivel de dosis
Semana 1 a semana 4	3 mg/kg una vez por semana
Semana 5 a semana 8	7.5 mg/kg una vez por semana
Semana 9 en adelante	15 mg/kg una vez por semana (dosis de mantenimiento)

^a No aumente la dosis si el paciente no tolera bien el nivel actual [consulte *Posología y forma de administración (2.3)*].

2.3 Modificaciones de la posología y forma de administración y la supervisión

En caso de una reacción de hipersensibilidad *grave* (p. ej., anafilaxia) o una IAR *grave*, suspenda AVLAYAH e inicie de inmediato el tratamiento médico adecuado. Considere los riesgos y beneficios de volver a administrar AVLAYAH después de una reacción *grave*. Si se decide volver a administrarlo, reevalúe la medicación previa al tratamiento, reduzca la velocidad de infusión y/o disminuya la dosis de AVLAYAH. Monitoree a los pacientes de cerca luego de reanudar el tratamiento con AVLAYAH [consulte *Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

En caso de una reacción de hipersensibilidad *leve a moderada* o de una IAR *leve a moderada*, interrumpa temporalmente y/o reduzca la velocidad de infusión en al menos un 50% respecto de la velocidad actual; luego, ajuste gradualmente hasta llegar a la velocidad de infusión recomendada según la tolerancia del paciente (consulte la Tabla 3) [consulte *Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

Si la dosis se redujo debido a una reacción adversa, evalúe cuándo es apropiado aumentarla y siga el régimen de aumento gradual de la dosis recomendado para alcanzar la dosis de mantenimiento de 15 mg/kg una vez por semana [consulte *Posología y forma de administración (2.2)*].

2.4 Instrucciones de preparación

Prepare AVLAYAH utilizando jeringas de polipropileno y bolsas de infusión compuestas de cloruro de polivinilo (PVC) o poliolefinas (PO), como polietileno (PE) y polipropileno (PP); equipos de infusión compuestos de PVC o PE; y membranas filtrantes compuestas de polietersulfona (PES).

Utilice una técnica aséptica durante la preparación. Reconstituya y diluya AVLAYAH de la siguiente manera:

Instrucciones de reconstitución

- 1) Determine el número de viales de AVLAYAH que se deben reconstituir en función del peso del paciente en kg y la dosis recomendada [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*]. Redondee el número de viales al próximo número entero.
- 2) Retire del refrigerador el número necesario de viales de AVLAYAH y déjelos reposar durante 15 a 30 minutos para que alcancen temperatura ambiente (20 °C a 25 °C [68 °F a 77 °F]). No utilice fuentes de calor externas.
- 3) Reconstituya cada vial con 5.2 mL de agua estéril para inyección, inyectando lentamente el diluyente sobre la pared interna de cada vial para evitar que se forme espuma. No inyecte con fuerza ni directamente sobre el polvo liofilizado.
- 4) Rote suavemente cada vial hasta disolver completamente el polvo liofilizado. No invierta ni agite el vial. Cada vial reconstituido tendrá una concentración de 30 mg/mL de tividienofusp alfa-eknm.
- 5) Inspeccione visualmente la solución reconstituida en los viales para detectar partículas y decoloración. La solución debe ser transparente a ligeramente opalescente y de incolora a ligeramente marrón/amarillenta, y estar libre de partículas visibles. Deseche la solución reconstituida de AVLAYAH si presenta decoloración, turbidez o partículas visibles.

Instrucciones de dilución

Diluya la solución reconstituida de AVLAYAH con inyección de cloruro de sodio al 0.9% hasta llegar a una concentración final de entre 0.6 mg/mL y 15 mg/mL [*consulte Posología y forma de administración (2.6)*] en una bolsa de infusión de la siguiente manera:

- 1) Determine el volumen indicado de la bolsa de infusión en función del peso del paciente (consulte la Tabla 2) y determine el volumen de solución reconstituida de AVLAYAH necesario para la dosis calculada.
- 2) Prepare la bolsa de infusión:
 - a. Elimine cualquier espacio de aire dentro de la bolsa de infusión.
 - b. Extraiga de la bolsa de infusión un volumen de inyección de cloruro de sodio al 0.9% equivalente al volumen de AVLAYAH que se va a añadir.
- 3) Extraiga lentamente el volumen necesario de la solución reconstituida de los viales de AVLAYAH. Deseche la porción no utilizada después de cada uso; no administre más de una dosis por vial.
- 4) Inyecte lentamente AVLAYAH en la bolsa de infusión que contiene la inyección de cloruro de sodio al 0.9%. Evite introducir aire en la bolsa de infusión.
- 5) Invierta suavemente la bolsa de infusión para mezclar la solución. No agite.

Tabla 2: Volúmenes totales de infusión de AVLAYAH recomendados según el peso del paciente y la dosis

Rango de peso del paciente	Dosis de AVLAYAH		
	3 mg/kg	7.5 mg/kg	15 mg/kg
	Volúmenes totales de infusión recomendados ^a		
5 kg a menos de 10 kg	25 mL	25 mL o 50 mL	25 mL o 50 mL
10 kg a menos de 20 kg	25 mL o 50 mL	25 mL, 50 mL o 100 mL	25 mL, 50 mL o 100 mL
20 kg a menos de 25 kg	25 mL, 50 mL o 100 mL	25 mL, 50 mL o 100 mL	25 mL, 50 mL o 100 mL
25 kg a menos de 50 kg	25 mL, 50 mL o 100 mL	25 mL, 50 mL o 100 mL	50 mL o 100 mL
50 kg a menos de 60 kg	50 mL o 100 mL	50 mL o 100 mL	100 mL
60 kg a menos de 100 kg	50 mL, 100 mL o 250 mL	50 mL, 100 mL o 250 mL	100 mL o 250 mL
100 kg o más	100 mL o 250 mL	100 mL o 250 mL	250 mL

^a Asegúrese de que la concentración final de la solución diluida de AVLAYAH esté entre 0.6 mg/mL y 15 mg/mL.

2.5 Instrucciones de almacenamiento de soluciones reconstituidas y diluidas

Solución reconstituida

No agitar. No congelar.

Si los viales reconstituidos de AVLAYAH no se diluyen de inmediato, almacénelos a temperatura ambiente controlada de entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F) durante un máximo de 4 horas.

Solución diluida

Si la solución diluida de AVLAYAH no se utiliza de inmediato, almacénela refrigerada a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) durante un máximo de 24 horas.

Después de retirar la solución diluida del refrigerador:

- Adminístrela completamente dentro de las 10 horas.
- No la vuelva a colocar en el refrigerador.

Deseche la solución diluida si ha permanecido refrigerada por más de 24 horas o si no puede administrarse completamente dentro de las 10 horas posteriores a su retiro del refrigerador.

No agitar. No congelar.

2.6 Instrucciones de administración

- 1) Administre AVLAYAH sin demora mediante infusión intravenosa utilizando únicamente equipos de infusión compuestos de PVC o PE y membranas filtrantes compuestas de PES.
- 2) Si la solución diluida fue refrigerada, deje que alcance temperatura ambiente antes de la infusión.
- 3) Utilice una línea de infusión exclusiva equipada con un filtro en línea estéril, apirógeno, de baja unión a proteínas y de 0.2 micras para administrar AVLAYAH.

- 4) Administre AVLAYAH durante aproximadamente 4 horas según las velocidades de infusión recomendadas en la Tabla 3. Aumente la velocidad de infusión inicial a la siguiente velocidad cada hora según la tolerancia del paciente. El tiempo de infusión total no debe superar las 8 horas.
- 5) Si no se presentan reacciones de hipersensibilidad ni reacciones asociadas a la infusión, la velocidad de infusión de AVLAYAH se puede aumentar gradualmente para completar la infusión en una duración mínima de 3 horas, según la tolerancia del paciente.

Tabla 3: Velocidad de infusión de AVLAYAH según el volumen total de infusión

Volumen total de infusión	Duración de la infusión		
	Primera hora	Segunda hora	Tercera hora hasta el final
	Velocidad de infusión (mL/hora)		
25 mL	2.5 mL/hora	5 mL/hora	10 mL/hora
50 mL	5 mL/hora	10 mL/hora	20 mL/hora
100 mL	10 mL/hora	20 mL/hora	40 mL/hora
250 mL	25 mL/hora	50 mL/hora	100 mL/hora

- 6) Al finalizar la infusión, enjuague la línea de infusión con inyección de cloruro de sodio al 0.9% utilizando la velocidad de infusión final empleada para administrar AVLAYAH.
- 7) No administre AVLAYAH en la misma línea de infusión intravenosa con otros productos.

Infusión domiciliaria

Si un paciente alcanza la dosis de mantenimiento de AVLAYAH y la tolera bien, podrá recibir la infusión en casa, siempre bajo la supervisión de un profesional de la salud [consulte Posología y forma de administración (2.1, 2.7)]. La decisión de que los pacientes pasen a un régimen de infusión domiciliaria debe tomarse luego de la evaluación y recomendación de un profesional de la salud.

En caso de omisión de una dosis o de una IAR, comuníquese con un profesional de la salud.

2.7 Dosis omitidas

Si se omite una dosis de AVLAYAH, saltee la dosis omitida. No duplique la dosis para compensar una dosis omitida. Reinicie el tratamiento con AVLAYAH lo antes posible, manteniendo posteriormente el intervalo de una semana entre infusiones. Reanude el tratamiento con la última dosis administrada, siguiendo la velocidad de infusión recomendada [consulte Posología y forma de administración (2.6)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 150 mg de tividenofusp alfa-eknm como polvo liofilizado de color blanco a blanquecino, con apariencia de torta, en un vial de dosis única para reconstitución y posterior dilución.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluida la anafilaxia, en pacientes tratados con terapias de reemplazo enzimático (ERT), incluido AVLAYAH [*consulte Reacciones adversas (6)*]. Los síntomas de anafilaxia observados con AVLAYAH incluyeron taquicardia, hipotensión, sibilancias, vómitos, urticaria, e hinchazón en labios y lengua. Se ha producido anafilaxia durante las primeras etapas de la terapia de reemplazo enzimático y luego de su uso prolongado.

Administre AVLAYAH bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. Inicie el tratamiento con AVLAYAH en un centro sanitario que disponga de medidas adecuadas de supervisión y apoyo médico, incluido el acceso a equipos de reanimación cardiopulmonar.

Antes de la administración de AVLAYAH, considere el tratamiento previo con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides.

- Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave (incluida anafilaxia), suspenda AVLAYAH e inicie de inmediato el tratamiento médico adecuado, incluido el uso de epinefrina. Considere los riesgos y beneficios de volver a administrar AVLAYAH después de una reacción de hipersensibilidad grave (incluida anafilaxia). Si se decide volver a administrar AVLAYAH, reevalúe la medicación previa al tratamiento (por ej., antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides), reduzca la velocidad de la infusión y/o disminuya la dosis de AVLAYAH. Monitoree a los pacientes de cerca luego de reanudar el tratamiento con AVLAYAH.
- Informe a los pacientes sobre los síntomas de reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluida la anafilaxia, e indíqueles que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas.
- Si se produce una reacción de hipersensibilidad *leve o moderada*, interrumpa temporalmente y/o reduzca la velocidad de infusión en al menos un 50% respecto de la velocidad actual; luego, ajuste gradualmente hasta la velocidad de infusión recomendada según la tolerancia del paciente (consulte la Tabla 3). Reevalúe el régimen de medicación previa al tratamiento [*consulte Posología y forma de administración (2.3)*].

Si la dosis se redujo debido a una reacción adversa, evalúe cuándo es apropiado aumentarla y siga el régimen de aumento gradual de la dosis recomendado para alcanzar la dosis de mantenimiento de 15 mg/kg una vez por semana [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].

5.2 Reacciones asociadas a la infusión

Se han notificado reacciones asociadas a la infusión (IAR) en pacientes tratados con AVLAYAH [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Las IAR se definen como reacciones adversas que se presentan durante la infusión o dentro de las 24 horas posteriores. Los síntomas de reacciones asociadas a la infusión observados con AVLAYAH pueden incluir, entre otros, escalofríos, angioedema, hipotensión, taquicardia, urticaria, vómitos, sibilancias, pirexia, rubor, eritema, erupción cutánea, tos, diarrea, dolor abdominal, arcadas, dolor de cabeza, irritabilidad y pápulas.

Las reacciones asociadas a la infusión se han notificado con mayor frecuencia en pacientes sin tratamiento previo con terapias de reemplazo enzimático (ERT) en comparación con pacientes previamente tratados con ERT. Se han observado casos de reacciones asociadas a la infusión que

ocurrieron 2 horas o más después de finalizada la infusión con AVLAYAH.

Antes de la administración de AVLAYAH, considere el tratamiento previo con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides para reducir el riesgo de IAR. Las IAR pueden seguir produciéndose en los pacientes después de recibir tratamiento previo. Las IAR fueron más comunes durante las primeras 8 semanas de tratamiento, con una mediana de aproximadamente 2 semanas hasta la aparición de la primera reacción; su frecuencia disminuyó con el uso continuado de AVLAYAH. Es posible que las IAR se sigan presentando a pesar del uso prolongado del tratamiento con AVLAYAH. Durante la administración de AVLAYAH, se debe disponer de medidas adecuadas de seguimiento médico y de apoyo, incluido el acceso a equipos de reanimación cardiopulmonar.

- Si se produce una IAR *grave*, suspenda AVLAYAH e inicie de inmediato el tratamiento médico adecuado. Considere los riesgos y beneficios de volver a administrar AVLAYAH después de una IAR grave. Si se decide volver a administrarlo, reevalúe la medicación previa al tratamiento, reduzca la velocidad de infusión y/o disminuya la dosis de AVLAYAH. Monitoree a los pacientes de cerca luego de reanudar el tratamiento con AVLAYAH.
- Si se produce una IAR *leve o moderada*, interrumpa temporalmente y/o reduzca la velocidad de infusión en al menos un 50% respecto de la velocidad actual; luego, ajuste gradualmente hasta la velocidad de infusión recomendada según la tolerancia del paciente.

Si la dosis se redujo debido a una reacción adversa, evalúe cuándo es apropiado aumentarla y siga el régimen de aumento gradual de la dosis recomendado para alcanzar la dosis de mantenimiento de 15 mg/kg una vez por semana [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].

Los pacientes con síndrome de Hunter pueden tener comprometida la función cardíaca y respiratoria, lo que puede predisponerlos a un mayor riesgo de complicaciones graves por IAR. Monitoree de cerca a los pacientes con función cardíaca y respiratoria comprometida luego de la administración de AVLAYAH.

5.3 Anemia

Se ha notificado anemia en pacientes tratados con AVLAYAH [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

La incidencia de anemia luego del inicio del tratamiento con AVLAYAH fue mayor en pacientes con anemia preexistente que en pacientes sin anemia preexistente. Las reducciones en los niveles de hemoglobina se observaron generalmente hacia la semana 13, aunque en algunos pacientes se observaron hasta un año después. En general, la incidencia y la gravedad de la anemia disminuyeron con el tiempo, y la mayoría de los pacientes se recuperaron hacia la semana 24. La anemia no dio lugar a la suspensión del tratamiento; puede tratarse con suplementación con hierro.

Obtenga niveles de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento con AVLAYAH, a los 3 meses después del inicio, y luego en forma periódica, según indicación clínica. Indique medidas de apoyo adecuadas para la anemia según el criterio clínico.

5.4 Nefropatía membranosa

Se ha notificado un caso de nefropatía membranosa refractaria a esteroides con depósitos de complejos inmunitarios en el riñón en un paciente tratado con AVLAYAH [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Haga seguimiento de la creatinina sérica y la relación proteína-creatinina en orina. Ante la sospecha de nefropatía membranosa, realice una evaluación diagnóstica e inicie el tratamiento adecuado. Considere los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con AVLAYAH en pacientes que desarrollen nefropatía membranosa.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del etiquetado:

- Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Reacciones asociadas a la infusión [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Anemia [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Nefropatía membranosa [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas de un fármaco que se observan en ellos no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

La seguridad de AVLAYAH se evaluó en pacientes pediátricos varones con síndrome de Hunter en el ensayo 1 [*consulte Estudios clínicos (14)*]. Un total de 47 pacientes varones (rango de edad: de 3 meses a 13 años) recibieron AVLAYAH por vía intravenosa a dosis de entre 3 mg/kg y 30 mg/kg (0.2 a 2 veces la dosis de mantenimiento recomendada aprobada) una vez por semana, y la mayoría de los pacientes recibió 15 mg/kg por vía intravenosa una vez por semana después de la semana 24. La mediana (mínimo, máximo) de la duración de la exposición fue de 117 (19, 219) semanas.

En el ensayo 1, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) notificadas en pacientes tratados con AVLAYAH fueron reacciones asociadas a la infusión (IAR), infecciones de las vías respiratorias superiores, infección de oído, pirexia, anemia, tos, vómitos, diarrea, erupción cutánea, COVID-19, rinorrea, congestión nasal, caídas, dolor de cabeza, abrasión cutánea y urticaria.

Se produjeron interrupciones de la dosis de AVLAYAH debido a reacciones adversas en el 91% de los pacientes. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia que resultó en la interrupción de la dosis fue la IAR (31 pacientes [66%]).

Otras reacciones adversas notificadas con frecuencia que resultaron en la interrupción de la dosis fueron COVID-19 (18 pacientes [38%]), pirexia (16 [34%]), infección de las vías respiratorias superiores (16 [34%]), congestión nasal (6 [13%]) y vómitos (6 [13%]). La interrupción de la dosis incluyó tanto las infusiones omitidas debido a una reacción adversa como las interrupciones temporales de la infusión, seguidas de su finalización durante la misma visita.

Se produjeron reducciones de la dosis de AVLAYAH debido a reacciones adversas en el 57% de los pacientes; la mayoría de ellas fueron IAR.

En el ensayo 1, un paciente (2%) tratado con AVLAYAH presentó anafilaxia durante el primer mes de tratamiento.

La Tabla 4 resume las reacciones adversas que ocurrieron en $>15\%$ de los pacientes pediátricos con síndrome de Hunter tratados con AVLAYAH.

Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron en >15% de los pacientes pediátricos con síndrome de Hunter tratados con AVLAYAH (ensayo 1)

Reacción adversa	N (%), Todas las gravedades (N = 47)
Reacción asociada a la infusión ^a	41 (87%)
Infección de las vías respiratorias superiores	28 (60%)
Infección de oído ^b	26 (55%)
Pirexia	26 (55%)
Anemia ^c	24 (51%)
Tos	22 (47%)
Vómitos	20 (43%)
Diarrea	19 (40%)
Erupción cutánea	19 (40%)
COVID-19	18 (38%)
Rinorrea	18 (38%)
Congestión nasal	17 (36%)
Caídas	11 (23%)
Dolor de cabeza	11 (23%)
Abrasión cutánea	11 (23%)
Urticaria	10 (21%)
Estreñimiento	8 (17%)
Contusión	8 (17%)
Gastroenteritis	8 (17%)
Extravasación en el sitio de infusión	8 (17%)
Insomnio	8 (17%)
Neutropenia	8 (17%)

^a Reacción asociada a la infusión incluye reacción relacionada con la infusión.

^b Infección del oído incluye infección del oído, otitis media, otitis media aguda y otitis externa.

^c Anemia incluye anemia, anemia por deficiencia de hierro y disminución de la hemoglobina.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones asociadas a la infusión (IAR)

Tres pacientes (6%) tratados con AVLAYAH presentaron IAR graves. Un paciente suspendió permanentemente el tratamiento debido a una IAR.

Anemia

Dos pacientes (4%) tratados con AVLAYAH presentaron anemia grave (definida como hemoglobina <8 g/dL) antes de la Semana 24. Un paciente (2%) tratado con AVLAYAH, de 0.5 años de edad, presentó anemia moderada (hemoglobina 9.2 g/dL), que se consideró grave debido a su edad.

Nefropatía membranosa

Se notificó un caso de nefropatía membranosa confirmada por biopsia, refractaria a esteroides, con depósitos de complejos inmunitarios en el riñón en un paciente tratado con AVLAYAH.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No se cuenta con datos disponibles sobre el uso de AVLAYAH durante el embarazo para evaluar el riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos mayores, aborto espontáneo u otros desenlaces adversos para la madre o el feto. No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial de toxicidad de tvidenofusp alfa-eknm en el desarrollo embriofetal ni en el desarrollo pre y posnatal.

Se desconoce el riesgo basal de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos conllevan un riesgo basal de defectos congénitos, pérdida y otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo basal estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No se cuenta con datos sobre la presencia de tvidenofusp alfa-eknm en la leche humana o animal, los efectos en el lactante ni los efectos sobre la producción de leche. Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del lactante, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir AVLAYAH y cualquier posible efecto adverso en el lactante derivado de AVLAYAH o de la afección subyacente de la madre.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de AVLAYAH se han establecido en el marco de un procedimiento de aprobación acelerada para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas del síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis tipo II, MPS II) cuando se inicia en pacientes pediátricos presintomáticos o sintomáticos con un peso de al menos 5 kg antes de la aparición de deterioro neurológico avanzado. La información sobre este uso se describe en el etiquetado [consulte Indicaciones y uso (1)]. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de AVLAYAH en pacientes pediátricos con un peso inferior a 5 kg.

8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de AVLAYAH en pacientes con síndrome de Hunter no incluyeron pacientes de 65 años o más.

11 DESCRIPCIÓN

Tvidenofusp alfa-eknm es una proteína de fusión que consiste en la enzima lisosomal hidrolítica específica de glucosaminoglucanos (GAG), la iduronato-2-sulfatasa (IDS), fusionada al extremo N-terminal del fragmento cristalizante (Fc) de una inmunoglobulina G1 (IgG1). Se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). El peso molecular aproximado de tvidenofusp alfa-eknm es de 110 kDa.

AVLAYAH (tvidenofusp alfa-eknm) para inyección es un polvo liofilizado estéril, sin conservantes, de color blanco a blanquecino, con apariencia de torta, para infusión intravenosa tras reconstitución y dilución. Cada vial de dosis única contiene 150 mg de tvidenofusp alfa-eknm y los excipientes fosfato de sodio dibásico (5 mg), metionina (7.5 mg), fosfato de sodio monobásico (7.7 mg), polisorbato 20 (3 mg), cloruro de sodio (14.6 mg) y sacarosa (300 mg). El pH es 6.5 después de la reconstitución.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El síndrome de Hunter es una enfermedad de almacenamiento lisosomal hereditaria, ligada al cromosoma X y de carácter recesivo, causada por una deficiencia de iduronato-2-sulfatasa (IDS), una enzima lisosomal que degrada el sulfato de heparano (HS) y el sulfato de dermatano (DS), los dos principales glucosaminoglucanos (GAG) del lisosoma. La insuficiencia o ausencia de IDS provoca la acumulación de GAG, incluidos HS y DS, lo que conduce a disfunción lisosomal en múltiples órganos y tejidos, incluido el sistema nervioso central.

Tvidenofusp alfa-eknm proporciona una fuente exógena de IDS. El componente de fragmento cristizable (Fc) de tvidenofusp alfa-eknm se une al dominio apical del receptor de transferrina (TfR) y permite la distribución de IDS a los tejidos periféricos y al sistema nervioso central, mediante transcitosis mediada por receptor a través de la barrera hematoencefálica. Tvidenofusp alfa-eknm se internaliza mediante la unión al receptor de manosa-6-fosfato en la superficie celular y se transporta a los lisosomas, donde se cree que ejerce actividad enzimática y reduce los GAG acumulados. Además, dado que el TfR se expresa de manera ubicua, se espera que la interacción entre tvidenofusp alfa-eknm y el TfR contribuya a su captación en células del cerebro y de tejidos periféricos.

12.2 Farmacodinámica

En estudios clínicos con AVLAYAH, se estimaron las concentraciones relativas de HS o DS en el líquido cefalorraquídeo (LCR) humano y en la orina mediante la evaluación de disacáridos seleccionados tras la digestión enzimática de HS o DS. No es posible cuantificar directamente las concentraciones intactas de HS o DS en el LCR o en la orina humanos con los métodos bioanalíticos actualmente disponibles. Las diferencias en los métodos bioanalíticos impiden realizar una comparación significativa de los resultados farmacodinámicos basados en concentraciones de HS o DS en estudios clínicos con AVLAYAH con los resultados de otros estudios clínicos.

En el ensayo 1, se observaron reducciones de HS en LCR respecto del valor basal en pacientes pediátricos con síndrome de Hunter tratados con AVLAYAH [*consulte Estudios clínicos (14)*]. En la Semana 24, se observaron reducciones en HS en orina (86%), DS en orina (91%) y GAG totales en orina (57%) respecto del valor basal en pacientes pediátricos con síndrome de Hunter tratados con AVLAYAH. Al inicio, 2 de 47 pacientes (4%) presentaban niveles de GAG totales en orina por debajo del límite superior de la normalidad (LSN). En la Semana 24, 26 de 38 pacientes (68%) presentaban niveles de GAG totales en orina por debajo del LSN. No se ha determinado la relación entre los cambios en HS en LCR, HS en orina, DS en orina y niveles totales de GAG en orina con la respuesta clínica en pacientes con síndrome de Hunter.

En el ensayo 1, concentraciones séricas más altas de tvidenofusp alfa-eknm parecieron asociarse con mayores reducciones de HS en LCR y HS en orina respecto del valor basal, alcanzándose el efecto máximo con 15 mg/kg de AVLAYAH una vez por semana (dosis de mantenimiento recomendada).

No se han caracterizado completamente el tiempo hasta alcanzar el efecto máximo sobre la respuesta farmacodinámica ni la relación entre la exposición y la respuesta en términos de seguridad y eficacia de tvidenofusp alfa-eknm.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de tvidenofusp alfa-eknm se evaluó en pacientes pediátricos con síndrome de Hunter de entre 3 meses y 13 años de edad (edad al inicio del estudio).

La concentración sérica máxima (C_{max}) aumentó de forma proporcional a la dosis, mientras que el área bajo la curva de concentración sérica en función del tiempo (AUC_{tau}) aumentó de manera más que proporcional a la dosis en el rango de 3 mg/kg a 30 mg/kg (0.2 a 2 veces la dosis de mantenimiento recomendada aprobada). La Tabla 5 muestra la C_{max} y la AUC_{tau} de tvidenofusp alfa-eknm luego de la dosis inicial recomendada y la dosis de mantenimiento recomendada [consulte Posología y forma de administración (2.2)].

Tabla 5: C_{max} y AUC_{tau} de tvidenofusp Alfa-eknm en pacientes pediátricos con síndrome de Hunter

Parámetro farmacocinético	Semana 1 (3 mg/kg por semana)	Semana 24 (15 mg/kg por semana)
	Media geométrica (rango)	Media geométrica (rango)
C_{max} (mcg/mL)	33.1 (19.9 – 50.3)	204 (19.5 – 615)
AUC_{tau} (h·mcg/mL)	277 (82.4 – 446)	3,000 (839 – 12,100)

Abreviaturas: AUC_{tau} =área bajo la curva de concentración sérica en función del tiempo desde 0 hasta 168 horas después del inicio de la infusión;
 C_{max} =concentración sérica máxima.

Distribución

El volumen de distribución medio geométrico (rango) de tvidenofusp alfa-eknm fue de 2.7 L (1.4 a 9.6 L).

Eliminación

Tvidenofusp alfa-eknm se elimina mediante mecanismos lineales y no lineales, y el aclaramiento total aumentó en presencia de anticuerpos contra tvidenofusp alfa-eknm [consulte Farmacología clínica (12.6)]. El aclaramiento total medio geométrico (rango) de tvidenofusp alfa-eknm fue de 0.14 (0.05 a 0.45) L/h tras la administración semanal de AVLAYAH a 15 mg/kg en la Semana 24.

Se prevé que las concentraciones de tvidenofusp alfa-eknm en los pacientes disminuyan un 97% con respecto a la C_{max} en una mediana de 40 horas (percentil 5 a 95: 18.6 a 74.1 horas) tras finalizar la primera infusión de AVLAYAH de 3 mg/kg en la Semana 1, y en una mediana de 41 horas (percentil 5 a 95: 23.3 a 100 horas) tras finalizar la primera infusión de AVLAYAH de 15 mg/kg en la Semana 9.

Metabolismo

Se espera que tvidenofusp alfa-eknm se metabolice en pequeños péptidos mediante vías catabólicas.

Poblaciones específicas

Luego de la administración de la dosis aprobada según el peso corporal, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la C_{max} o AUC_{tau} en función de la edad (3 meses a 16 años) o del peso corporal (7 kg a 80 kg).

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos contra fármacos (ADA) depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos analíticos impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de ADA en los estudios descritos a continuación con la incidencia de ADA en otros estudios, incluidos los de AVLAYAH u otros productos de tvidenofusp alfa.

En el ensayo 1 [*consulte Estudios clínicos (14)*], se detectaron anticuerpos contra tvidenofusp alfa-eknm (denominados ADA) en el 100% (47/47) de los pacientes con síndrome de Hunter tratados con AVLAYAH luego de 19 a 219 semanas de tratamiento. En el ensayo 1, se detectaron anticuerpos neutralizantes (NAb) que inhiben la actividad enzimática de tvidenofusp alfa-eknm en el 87% (41/47) de los pacientes con síndrome de Hunter tratados con AVLAYAH. Los NAb que inhiben la captación celular de tvidenofusp alfa-eknm no se caracterizaron en este ensayo.

De los 10 pacientes con síndrome de Hunter con experiencia previa en terapia de reemplazo enzimático (ERT) y los 13 pacientes sin experiencia previa en ERT que eran negativos para ADA al inicio, todos se volvieron positivos para ADA tras el tratamiento con AVLAYAH.

En ambos grupos de pacientes, las respuestas de ADA se observaron con mayor frecuencia frente al componente IDS de tvidenofusp alfa-eknm que frente al componente Fc. Los títulos de ADA alcanzaron su máximo aproximadamente en la Semana 13, se mantuvieron elevados hasta la Semana 24 y posteriormente disminuyeron en la mayoría de los pacientes.

Se espera que los anticuerpos contra otras terapias de reemplazo enzimático con IDS presenten reactividad cruzada con tvidenofusp alfa-eknm.

La prevalencia de ADA y NAb que inhiben la actividad enzimática en pacientes pediátricos con síndrome de Hunter tratados con AVLAYAH se resume en la Tabla 6.

Tabla 6: Prevalencia de ADA y NAb al inicio y tras el tratamiento con AVLAYAH en pacientes pediátricos con síndrome de Hunter

	Con experiencia en ERT ^a (N = 32)	Sin experiencia en ERT ^b (N = 15)
ADA		
Al inicio	22/32 (69%)	2/15 (13%)
Después del tratamiento con AVLAYAH	32/32 (100%)	15/15 (100%)
NAb		
Al inicio	10/32 (31%)	0/15 (0%)
Después del tratamiento con AVLAYAH	26/32 (81%)	15/15 (100%)

Abreviaturas: ADA=anticuerpo contra el fármaco (anticuerpo contra tvidenofusp alfa-eknm); ERT=terapia de reemplazo enzimático; NAb=anticuerpo neutralizante.

Los datos se presentan como n/N (%). La prevalencia refleja los ADA detectados al inicio o después del inicio.

^a Se definió como pacientes que habían recibido ≥ 4 meses de tratamiento con ERT en cualquier momento previo al inicio del tratamiento con AVLAYAH.

^b Se definió como pacientes que habían recibido < 4 meses de tratamiento continuo con ERT en cualquier momento previo al inicio del tratamiento con AVLAYAH.

Efectos de anticuerpos contra el fármaco sobre la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad y la eficacia

El desarrollo de ADA se asoció con una reducción de las concentraciones séricas de tivenofusp alfa-eknm. Los pacientes tratados con AVLAYAH que desarrollaron títulos más altos de ADA presentaron mayores reducciones en las concentraciones séricas de tivenofusp alfa-eknm. Los cambios farmacocinéticos observados asociados a ADA no dieron lugar a efectos significativos sobre la reducción del HS en LCR o del HS en orina a la dosis recomendada [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].

No se ha caracterizado completamente el efecto de los ADA sobre la seguridad de AVLAYAH en pacientes con síndrome de Hunter.

Se desconoce el efecto de los ADA sobre la eficacia de AVLAYAH en el tratamiento del síndrome de Hunter.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico de tivenofusp alfa-eknm.

Mutagénesis

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de tivenofusp alfa-eknm.

Alteración de la fertilidad

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario en ratones transgénicos, se administraron dosis intravenosas de tivenofusp alfa-eknm dos veces por semana a hembras durante dos semanas previas al apareamiento y hasta el día 4 de gestación, y a machos durante dos semanas previas al apareamiento. No se observaron efectos adversos sobre los parámetros de fertilidad en ratones transgénicos de ambos sexos a exposiciones aproximadamente 12 veces superiores a las observadas en pacientes, a la dosis de mantenimiento de 15 mg/kg (según AUC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

El ensayo 1 (NCT04251026) fue un ensayo abierto de fase 1/2, multicéntrico, internacional, de múltiples cohortes y de un solo grupo de AVLAYAH en 47 pacientes pediátricos con síndrome de Hunter, incluidos 44 pacientes con forma neuronopática y 3 con forma no neuronopática. De los 47 pacientes incluidos en el estudio, 46 completaron la parte 1 (hasta la Semana 24) y 1 paciente suspendió el estudio debido a una reacción adversa antes de la Semana 24. En la parte 1 del ensayo 1, los pacientes recibieron una dosis inicial de AVLAYAH de entre 3 mg/kg y 15 mg/kg una vez por semana y una dosis máxima de entre 3 mg/kg y 30 mg/kg una vez por semana (0.2 a 2 veces la dosis de mantenimiento recomendada aprobada) [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*]. Los pacientes que recibieron 30 mg/kg por semana (2 veces la dosis de mantenimiento recomendada) no mostraron reducciones adicionales respecto del valor basal en la concentración de HS en LCR o de HS en orina en comparación con los pacientes que recibieron 15 mg/kg por semana [*consulte Farmacología clínica (12.2)*]. La dosis más común de AVLAYAH (57% de los pacientes) en el ensayo 1 fue de 15 mg/kg una vez por semana.

Los 47 pacientes del ensayo 1 eran varones, con una edad mediana al inicio de 5 años (rango: 3 meses a 13 años). La población incluyó 27 pacientes blancos (57%), 4 negros o afroamericanos (9%), 4 asiáticos (9%), 3 de más de una raza (6%), 1 de otra raza (2%) y 8 de raza desconocida (17%). En cuanto al origen étnico, 7 pacientes eran hispanos o latinos (15%), 38 no eran hispanos ni latinos (81%), y 2 eran de origen étnico desconocido (4%). De los 47 pacientes, 15 no habían recibido tratamiento previo con terapias de reemplazo enzimático y 32 tenían experiencia previa con dichas terapias; de los cuales 2 habían recibido previamente trasplante de células madre hematopoyéticas y 2 habían recibido terapia génica para el tratamiento del síndrome de Hunter. La mediana de la duración del tratamiento previo con ERT fue de 26 meses (rango: 1 a 134 meses).

En el ensayo 1, el tratamiento con AVLAYAH produjo una reducción significativa del HS en LCR. En los 44 pacientes con mediciones en la Semana 24, la reducción porcentual media de HS en LCR respecto el valor basal fue del 91% (IC del 95%: 89%, 92%); los cambios porcentuales mínimo y máximo fueron del 72% y 98%, respectivamente. Al inicio, el 0% (0 de 47) de los pacientes presentaba niveles de HS en LCR por debajo del límite superior de la normalidad (LSN). En la Semana 24, el 93% (41 de 44) de los pacientes tratados con AVLAYAH presentaba niveles de HS en LCR en por debajo del LSN.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

AVLAYAH (tividenofusp alfa-eknm) para inyección se presenta como un polvo liofilizado estéril, sin conservantes, de color blanco a blanquecino, con apariencia de torta, en un vial de dosis única. Cada vial contiene 150 mg de tividenofusp alfa-eknm. AVLAYAH está disponible en envases que contienen un vial de dosis única de 150 mg (NDC 84976-001-01).

Almacenamiento y manipulación

Almacenar refrigerado a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36°F y 46°F) en el envase original para proteger de la luz. No congelar. No agitar.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, y reacciones asociadas a la infusión

Informar al paciente y/o cuidador que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluida anafilaxia, así como reacciones asociadas a la infusión (IAR) durante el tratamiento con AVLAYAH.

Informar al paciente y/o cuidador que la anafilaxia se ha producido durante las primeras etapas de la terapia de reemplazo enzimático y luego de su uso prolongado.

Informar al paciente y/o cuidador sobre los síntomas de reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluida la anafilaxia, y de las IAR, e indicarles que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

Anemia

Informar al paciente y/o cuidador que puede producirse anemia durante el tratamiento con AVLAYAH. Explicarles los síntomas de la anemia (p. ej., fatiga, palidez) e indicarles que se contacten con un profesional de la salud si llegasen a aparecer [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Fabricado por:
Denali Therapeutics Inc.
161 Oyster Point Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Número de licencia estadounidense: 2385

AVLAYAH, esté o no registrada, es una marca comercial de Denali Therapeutics Inc.

© 2026 Denali Therapeutics Inc. Todos los derechos reservados.