

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass Fabrazyme inneholder 35 mg agalsidase beta. Etter rekonstituering med 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder hvert hetteglass Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalsidase beta.

Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere (se pkt. 6.6).

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass Fabrazyme inneholder 5 mg agalsidase beta. Etter rekonstituering med 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder hvert hetteglass Fabrazyme 5 mg/ml agalsidase beta. Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere (se pkt. 6.6).

Agalsidase beta er en rekombinant form av humant α -galaktosidase A og produseres ved rekombinant DNA-teknikk ved bruk av en pattedyrcellekultur (ovarier fra kinesiske hamstere - CHO).

Aminosyresekvensen i den rekombinante formen, samt nukleotidsekvensen som kodet den, er identisk med den naturlige formen av α -galaktosidase A.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvit til offwhite lyofilisert kake eller pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fabrazyme har indikasjon til langsiktig enzym-substitusjonsterapi hos pasienter som har fått diagnosen Fabrys sykdom (α -galaktosidase A-mangel).

Fabrazyme er indisert til voksne, barn og ungdom i alderen 8 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Fabrazyme skal overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av pasienter som har Fabrys sykdom eller andre nedarvede metabolske sykdommer.

Dosering

Anbefalt dose av Fabrazyme er 1 mg /kg kroppsvekt gitt én gang hver 2. uke som intravenøs infusjon.

Lavere doseringsregimer er brukt i kliniske utprøvningsstudier. I en av disse studiene, utført på voksne mannlige pasienter, ble det vist at 0,3 mg/kg annenhver uke etter en initiell dose på 1,0 mg/kg i 6 måneder, vil kunne opprettholde clearance av GL-3 i visse celletyper hos noen pasienter. Klinisk relevans over lang tid er ikke bekreftet for disse funnene (se avsnitt 5.1).

Til å begynne med skal infusjonshastigheten ikke være mer enn 0,25 mg/min (15 mg/time) for å minimalisere muligheten for at det oppstår infusjonsrelaterte reaksjoner. Etter at pasientens toleranse er fastslått, kan infusjonshastigheten økes gradvis ved påfølgende infusjoner.

Infusjon av Fabrazyme hjemme kan vurderes for pasienter som tåler infusjonene godt. Beslutningen om å flytte en pasient til hjemmeinfusjon må tas etter evaluering og anbefaling av behandlende lege. Pasienter som opplever bivirkninger under hjemmeinfusjon, må umiddelbart **stoppe infusjonsprosessen** og få tilsyn av helsepersonell. Påfølgende infusjoner bør kanskje skje på sykehus. Dose og infusjonshastighet må være konstant mens pasienten er hjemme, og må ikke endres uten overvåkning av helsepersonell.

Spesielle populasjoner

Redusert nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere doseringen til pasienter med nyreinsuffisiens.

Redusert leverfunksjon

Det er ikke utført studier hos pasienter med leverinsuffisiens.

Eldre

Sikkerhet og effekt av Fabrazyme hos pasienter over 65 år er ikke påvist, og det kan så langt ikke anbefales noen dosering for disse pasientene.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Fabrazyme hos barn i alderen 0 til 7 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis til barn i alderen 5 til 7 år. Det finnes ingen tilgjengelige data hos barn i alderen 0 til 4 år. Det er ikke nødvendig å justere doseringen til barn fra 8 – 16 år.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se punkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Livstruende overfølsomhet (anafylaktisk reaksjon) overfor virkestoffet, eller ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Immunogenisitet

Da agalsidase beta (r-hαGAL) er et rekombinant protein forventes det at IgG antistoff utvikles hos pasienter med liten, eller ingen gjenværende enzymaktivitet. Størstedelen av pasientene utviklet IgG antistoff til r-hαGAL typisk innen 3 måneder etter den første infusjonen av Fabrazyme. Over tid viste størstedelen av seropositive pasienter i kliniske studier enten en synkende trend i titer (basert på en \geq firedoblet reduksjon i titer fra toppmålingen til den siste målingen, (40 % av pasientene)), tolerert (ingen detekterbare antistoff bekreftet av 2 påfølgende radioimmunpresipitasjonsmålinger (RIP-assayer) (14 % av pasientene)) eller viste et platå (35 % av pasientene).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Pasienter med antistoffer mot r-hαGAL har en større risiko for å få infusjonsrelaterte reaksjoner. Reaksjonene defineres som en relatert negativ hendelse som oppstår på infusjonsdagen. Disse pasientene må behandles med varsomhet ved gjenadministrasjon av agalsidase beta (se pkt. 4.8). Antistoffstatus må monitoreres regelmessig.

I kliniske studier opplevde sekstisju prosent (67 %) av pasientene minst én infusjonsrelatert reaksjon (se pkt. 4.8). Frekvensen av bivirkningene ble redusert over tid. Pasienter som utvikler milde eller

moderate infusjonsrelaterte reaksjoner ved behandling med agalsidase beta under de kliniske studiene, har fortsatt med behandling etter en reduksjon i infusjonshastighet (~0,15 mg/min; 10 mg/time) og forbehandling med antihistaminer, paracetamol, ibuprofen og/eller kortikosteroider.

Hypersensitivitet

Som for alle intravenøse proteinlegemidler kan det forekomme allergilignende overfølsomhetsreaksjoner.

Et lite antall pasienter har opplevd reaksjoner som antyder umiddelbar overfølsomhet (type I - straksreaksjon). Hvis det forekommer alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, bør man overveie å seponere administrasjonen av Fabrazyme, og en passende behandling må påbegynnes. Gjeldende medisinske standarder for øyeblikkelig behandling må overholdes. Med forsiktig reintroduksjon ("rechallenge") har Fabrazyme blitt administrert på nytt til alle de 6 pasientene som testet positiv for IgE antistoff, eller hadde positiv hudtest mot Fabrazyme i en klinisk studie. I denne studien ble reintroduksjonen gjort i form av en innledende lav dose, og ved lavere infusjonshastighet ($1/2$ terapeutisk dose ved $1/25$ av innledende standard anbefalt hastighet). Når pasienten tolererer infusjonen kan dosen økes slik at den når en terapeutisk dose på 1 mg/kg, og infusjonshastigheten kan økes ved å sakte titre opp etter som den tolereres.

Pasienter med fremskredet nyresykdom

Effekten av behandling med Fabrazyme på nyrer kan være begrenset hos pasienter med fremskreden nyresykdom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført, og det er ikke utført in vitro-studier av metabolisme. På grunnlag av sin metabolisme, er agalsidase beta en usannsynlig kandidat for cytokrom P450-formidlede interaksjoner mellom legemidler.

Fabrazyme må ikke administreres sammen med klorokin, amiodaron, monobenzon eller gentamicin på grunn av en teoretisk fare for hemming av intracellulær α -galaktosidase A-aktivitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data fra bruk av agalsidase beta til gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på embryonisk/føtal utvikling (se avsnitt 5.3).

Fabrazyme skal ikke brukes under graviditet hvis ikke det er strengt nødvendig.

Amming

Agalsidase beta kan skilles ut i melk. Siden det ikke foreligger data for virkningen hos nyfødte som utsettes for agalsidase beta via brystmelk, anbefales det å slutte å amme når man bruker Fabrazyme.

Fertilitet

Det er ikke utført studier for å vurdere de mulige virkningene av Fabrazyme på nedsatt fruktbarhet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fabrazyme kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner den dagen Fabrazyme administreres, fordi det kan forekomme svimmelhet, søvnighet, vertigo og synkope (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Siden agalsidase beta (r-h α GAL) er et rekombinant protein, forventes utvikling av IgG-antistoffer hos pasienter med liten eller ingen gjenværende enzymaktivitet. Pasienter med antistoffer mot r-h α GAL har større potensiale til å oppleve infusjonsrelaterte reaksjoner (IAR). Reaksjoner som antyder umiddelbar (Type I) hypersensitivitet er rapportert hos et lite antall pasienter (se pkt. 4.4).

Svært vanlige bivirkninger inkludert kuldegysninger, pyreksi, kuldefølelse, kvalme, oppkast, hodepine og parestesi. Sekstisyv prosent (67 %) av pasientene opplevde minst én infusjonsrelatert reaksjon. Anafylaktiske reaksjoner er rapportert etter markedsføring.

Tabell med liste over bivirkninger

Bivirkninger rapportert fra kliniske studier med totalt 168 pasienter (154 menn og 14 kvinner) behandlet med Fabrazyme administrert i en dose på 1 mg/kg annenhver uke i minst én infusjon i opptil maksimum 5 år. Bivirkningene er oppført etter organklassesystem og frekvens (svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$ og mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$) i tabellen nedenfor. Forekomsten av en bivirkning hos en enkelt pasient defineres som mindre vanlig i lys av det relativt lave antall pasienter som ble behandlet. Bivirkninger som bare ble rapportert i perioden etter markedsføring er også inkludert i tabellen nedenfor under frekvenskategorien "ikke kjent" (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Alvorlighetsgraden av bivirkningene var for det meste mild til moderat:

Forekomst av bivirkninger forbundet med Fabrazyme behandling

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		nasofaryngitt	rhinitt	
Forstyrrelser i immunsystemet				anafylaktoid reaksjon
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, parestesi	svimmelhet, somnolens, hypoestesi, sviende følelse, letargi, synkope	hyperestesi, tremor	
Øyesykdommer	---	økt lakrimasjon	øyepruritt, okular hyperemi	
Sykdommer i øre og labyrint	---	tinnitus, vertigo	aurikulær hevelse, øresmerter	
Hjertesykdommer	---	takykardi, palpitasjoner, bradykardi	sinus bradykardi	
Karsykdommer	---	rødming hypertensjon, pallor, hypotensjon, hetebølge	perifer kulde	---
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	---	dyspné, nasal kongestion, tett hals, hiving etter pusten, hoste, forverret dyspné	bronkospasme, faryngolaryngeal smerte, rhinoré, taypné, kongestion i øvre luftveier	hypoksi
Gastrointestinale sykdommer	kvalme, oppkast	abdominalsmerte, smerte øverst i abdomen, abdominalt ubehag, mageubehag, hypoestesi oral, diaré	dyspepsi, dysfagi	---
Hud- og underhudssykdommer	---	pruritt, urticaria, utslett, erytem, pruritt generalisert, angioneurotisk ødem, hevelse i ansiktet, utslett makulopapulært	livedo reticularis, erytemøst utslett, pruritisk utslett, misfarget hud, ubehag i huden	Leukocytoklastisk vaskulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	---	Smerte i lemmene, myalgi, ryggsmerte, muskelkramper, artralgi, stramme muskler, stivhet i muskler og skjelett	smerte i muskler og skjelett	---

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	kulderystelser, pyreksi, fryser	tretthet, ubehag i brystet, kjenner seg varm, ødem perifert, smerte, asteni, brystsmerte, ansiktsødem, hypertermi	Kjenner seg varm og kald, influensalignende symptomer, smerte på infusjonsstedet, reaksjon på infusjonsstedet, trombose på injeksjonsstedet, malaise, ødem	---
Undersøkelse				Nedsatt oksygen metning
Til denne tabellens formal defineres ≥ 1 % som reaksjoner som opptrer hos 2 eller flere pasienter. Terminologien er basert på MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).				

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner besto som oftest av feber og frysninger. Andre symptomer inkluderte mild eller moderat dyspné, hypoksi (nedsatt oksygen metning) tranghet i halsen, ubehag i brystet, rødming, pruritt, urtikari, ansiktsødem, angioneurotisk ødem, rinitt, bronkospasme, takypné, hiving etter pusten, hypertensjon, hypotensjon, takykardi, palpitasjoner; magesmerter, kvalme, oppkast; infusjonsrelatert smerte, bl.a. smerte i ekstremiteter, myalgi; og hodepine.

De infusjonsrelaterte reaksjonene ble håndtert ved å redusere infusjonshastigheten sammen med administrasjon av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, antihistaminer og/eller kortikosteroider. Sekstisju prosent (67 %) av pasientene opplevde minst én infusjonsrelatert reaksjon. Frekvensen på disse reaksjonene ble redusert over tid. De fleste av disse reaksjonene kan tilskrives utvikling av IgG-antistoffer og/eller komplementaktivering. Hos et begrenset antall pasienter ble det påvist IgE-antistoffer (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Begrenset informasjon fra kliniske studier antyder at sikkerhetsprofilen på Fabrazymebehandling hos pediatrik pasienter i alderen 5-7 år, behandlet med 0,5 mg/kg annenhver uke eller 1,0 mg/kg hver 4. uke er tilsvarende den for pasienter (over 7 år gamle) behandlet med 1,0 mg/kg annenhver uke.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier ble det brukt doser inntil 3 mg/kg kroppsvekt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, enzymer. ATC kode: A16AB04.

Fabrys sykdom

Fabrys sykdom er en arvelig heterogen og multisystemisk progredierende sykdom som rammer både kvinner og menn. Sykdommen karakteriseres ved mangel på α -galaktosidase. Redusert eller manglende α -galaktosidaseaktivitet resulterer i akkumulering av GL-3 i lysosomene i mange cellyper, inklusive endotel- og parenkymceller, og fører i siste instans til livstruende klinisk svekkelse som følge av nyre-, hjerte- og cerebrovaskulære komplikasjoner.

Virkningsmekanisme

Grunnlaget for enzymsubstitusjonsterapi er å gjenopprette nivået av enzymaktivitet tilstrekkelig for å fjerne akkumulert substrat i organvev, og på denne måten forhindre, stabilisere eller reversere den progressive reduksjonen i disse organenes funksjon før det har oppstått uopprettelig skade.

Etter en intravenøs infusjon fjernes agalsidase beta raskt fra sirkulasjonen og tas opp av vaskulære endotel- og parenkymceller i lysosomene, sannsynligvis gjennom mannose-6 fosfat, mannose og asialoglykoproteinreseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet på Fabrazyme ble evaluert i to studier med barn, én dosefinnende studie, to dobbeltblinde placebokontrollerte studier, og én åpen forlengelsesstudie hos både mannlige og kvinnelige pasienter. I den dosefinnende studien ble virkningene av 0,3, 1,0 og 3,0 mg/kg én gang hver 2. uke og 1,0 og 3,0 mg/kg én gang annenhver dag vurdert. En reduksjon i GL-3 ble observert i nyrer, hjerte, hud og plasma ved alle doseringer. Plasma GL-3 ble klarert på en doseavhengig måte, men var mindre konsistent i dosen på 0,3 mg/kg. I tillegg var infusjonsrelaterte reaksjoner doseavhengige.

I den første placebokontrollerte kliniske studien var Fabrazyme effektiv når det gjaldt å fjerne GL-3 fra det vaskulære endotelet i nyrene etter 20 uker med behandling. Denne clearance ble oppnådd hos 69 % (20/29) av pasientene som ble behandlet med Fabrazyme, men ikke hos noen av placebopasientene ($p < 0.001$). Dette funnet ble også støttet av en statistisk betydelig reduksjon av GL-3-inklusjoner i nyre, hjerte og hud totalt, og i de enkelte organene i pasienter behandlet med agalsidase beta sammenlignet med placebo-pasienter ($p < 0.001$). Fortsatt clearance av GL-3 fra vaskulært endotel i nyrene ved behandling med agalsidase beta ble ytterligere påvist i den åpne forlengelsen av denne studien. Dette ble oppnådd hos 47 av de 49 pasientene (96 %) med tilgjengelig informasjon ved måned 6, og hos 8 av de 8 pasientene (100 %) med tilgjengelig informasjon ved slutten av studien (inntil totalt 5 års behandling). Clearance på GL-3 ble dessuten oppnådd i flere andre cellyper fra nyrene. Plasma GL-3-nivået normaliserte seg raskt med behandling, og holdt seg normalt i 5 år.

Nyrefunksjon målt med glomerulær filtrasjonshastighet og serumkreatinin samt proteinuri, holdt seg stabil hos størstedelen av pasientene. Effekten av behandling med Fabrazyme på nyrefunksjonen var imidlertid begrenset hos noen pasienter med framskreden nyresykdom.

Selv om det ikke er utført noen spesifikk studie for å vurdere effekten på neurologiske tegn og symptomer, indikerer resultatene også at pasienter kan oppnå redusert smerte og bedre livskvalitet når de får enzymerstatningsterapi.

En annen dobbeltblind, placebokontrollert studie av 82 pasienter ble utført for å finne ut om Fabrazyme ville redusere forekomsten av nyre-, hjerte- eller cerebrovaskulær sykdom eller død. Forekomsten av kliniske tilfeller var betydelig lavere blant pasienter behandlet med Fabrazyme sammenlignet med pasienter som fikk placebo (risikoreduksjon = 53 % intent-to-treat populasjon ($p = 0,0577$). Risikoreduksjon = 61 % per-protokoll populasjon ($p = 0,0341$)). Dette resultatet var konsistent i nyre-, hjerte- og cerebrovaskulære tilfeller.

Resultatene av studiene indikerer at behandling med Fabrazyme ved 1 mg/kg annenhver uke gir klinisk utbytte på viktige kliniske resultater hos pasienter med tidlig og framskreden Fabrys sykdom.

Fordi denne tilstanden er sakte progressiv, kan tidlig deteksjon og behandling være kritisk for å oppnå det beste resultatet.

I en tilleggsstudie ble 21 mannlige pasienter inkludert for observasjon av GL3-clearance i nyre- og hudvev ved et annet doseregime. Etter behandling med 1 mg/kg annenhver uke i 24 uker, var et doseregime på 0,3 mg/kg annenhver uke i 18 måneder tilstrekkelig til å opprettholde clearance av cellulært GL-3 i nyrenes kapillære endotel, i andre typer celler i nyrene og i huden (overfladisk kapillært hudendotel) hos flertallet av pasientene. Likevel kan IgG antistoffer ved lavere doseringer spille en rolle med hensyn til GL-3-clearance hos noen pasienter. På grunn av begrensninger i studiedesign (lavt antall pasienter), kan det ikke trekkes noen definitiv konklusjon om vedlikeholdsdosering. Men, disse funnene tyder på at det hos noen pasienter etter en initiell ”debulking”-dose på 1,0 mg/kg annenhver uke kan være tilstrekkelig med 0,3 mg/kg annenhver uke for å opprettholde clearance av GL-3.

Etter markedsføring ble det innhentet erfaring med pasienter som startet behandlingen med en dose på 1 mg/kg hver 2. uke, og deretter fikk en redusert dose i en utvidet periode. Hos noen av disse pasientene ble en økning i noen av følgende symptomer rapportert spontant: smerte, parestesi og diaré samt manifestasjoner for hjerte, sentralnervesystem og nyrer. Disse rapporterte symptomene ligner det naturlige forløpet til Fabrys sykdom.

Pediatrik populasjon

I en åpne pediatrik studie hadde seksten pasienter med Fabrys sykdom (fra 8 til 16 år gamle, 14 gutter, 2 jenter) blitt behandlet med 1,0 mg/kg annenhver uke i ett år. Clearance på GL-3 i det overflatiske vaskulærendotelet i huden ble oppnådd hos alle de pasientene som hadde akkumulert GL-3 ved baseline. De to kvinnelige pasientene hadde liten eller ingen GL-3-akkumulasjon i det overflatiske vaskulærendotelet i huden ved baseline, og derfor gjaldt denne konklusjonen bare for de mannlige pasientene.

I en annen 5-årig åpen pediatrik studie ble 31 mannlige pasienter i alderen 5 til 18 år randomisert før utbrudd av kliniske symptomer som involverte viktige organer og behandlet med to lavere doseringsregimer med agalsidase beta, 0,5 mg/kg annenhver uke eller 1,0 mg/kg hver 4. uke. Resultatene var like i de to behandlingsgruppene. Overfladisk kapillært hudendotel GL-3 skår ble redusert til null eller vedlikeholdt ved null ved alle tidspunkter etter baseline ved behandling hos 19/27 pasienter som fullførte studien uten doseøkning. Både baseline og 5-årige nyrebiopsier ble innhentet i en undergruppe på 6 pasienter: hos alle ble kapillært nyreendotel GL-3 skår redusert til null, men store variable effekter ble observert i podocyt GL-3, med en reduksjon hos 3 pasienter. Ti (10) pasienter oppnådde per protokoll doseøkningkriterie, to (2) hadde en doseøkning i forhold til anbefalt dose på 1,0 mg/kg annenhver uke.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs injeksjon med agalsidase beta til voksne i doser på 0,3 mg, 1 mg og 3 mg/kg kroppsvekt økte AUC-verdiene mer enn proporsjonalt med doseringen på grunn av en reduksjon i clearance, hvilket indikerte en metning av clearance. Eliminasjonshalveringstid var doseuavhengig og varierte fra 45 til 100 minutter.

Etter intravenøs injeksjon med agalsidase beta til voksne med en infusjonstid på cirka 300 minutter og med en dose på 1 mg per kilo kroppsvekt to ganger i uken, varierte gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner (C_{max}) mellom 2000-3500 ng/ml, mens AUC_{inf} varierte fra 370-780 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$. Vss varierte fra 8,3-40,8 l, plasma-clearance fra 119-345 ml/min og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid fra 80-120 minutter.

Agalsidase beta er et protein og forventes å degradere metabolsk gjennom peptidhydrolyse. Følgelig forventes det ikke at nedsatt leverfunksjon skal påvirke farmakokinetikken til agalsidase beta på noen klinisk signifikant måte. Renal eliminasjon av agalsidase beta er ansett å være en mindre vesentlig eliminasjonsvei.

Pediatriisk populasjon

Fabrazymes farmakokinetikk ble også evaluert i to pediatriiske studier. I en av disse studiene ble 15 pediatriiske pasienter med tilgjengelige farmakokinetiske data, i alderen 8,5 til 16 år gamle som veide fra 27,1 til 64,9 kg behandlet med 1,0 mg/kg annenhver uke. Vekt hadde ingen innflytelse på algasidase betaclearance i denne populasjonen. Baseline CL var 77 ml/min med et V_{ss} på 2,6 l, halveringstiden var 55 min. Etter IgG serokonversjon ble CL redusert til 35 ml/min. V_{ss} økte til 5,4 l, og halveringstiden økte til 240 min. Nettoeffekten av disse forandringene etter serokonversjon var en økning i eksponeringen på 2- til 3-dobbel basert på AUC og C_{max}. Det ble ikke sett uventede sikkerhetsproblemer hos pasienter med en økning i eksponering etter serokonversjon.

I en annen studie med 30 pediatriiske pasienter med tilgjengelige farmakokinetiske data, i alderen 5 til 18 år, behandlet med to lavere doseringsregimer på 0,5 mg/kg annenhver uke og 1,0 mg/kg hver 4. uke, var gjennomsnittlig CL henholdsvis 4,6 og 2,3 ml/min/kg. Etter IgG serokonversjon var det ingen synlig forandring i CL (henholdsvis +24 % og +6 %), mens V_{ss} var henholdsvis 1,8 og 2,2 ganger større. Nettoeffekten var en liten reduksjon i C_{max} (opptil henholdsvis -34 % og -11 %) og ingen forandring i AUC (henholdsvis -19 % og -6 %)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data avslører ikke noen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved enkel og gjentatt dosering embryonisk og foster-toksisitet. Det er ikke utført studier med hensyn til andre utviklingstrinn. Gentoksisk og karsinogent potensiale forventes ikke.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatheptahydrat

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler i samme infusjon.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Rekonstituerte og fortynnede oppløsninger

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes øyeblikkelig. Hvis det ikke brukes øyeblikkelig, er lagring under bruk og forholdene før anvendelse brukerens eget ansvar. Den rekonstituerte oppløsningen kan ikke lagres og skal umiddelbart fortynnes, kun den fortynnede oppløsningen kan oppbevares i inntil 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Fabrazyme 35 mg leveres i klare Type I 20 ml hetteglass. Lukningen består av en silikonisert butylpropp og en aluminiumsforsegling med plasthette.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hetteglass per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Fabrazyme 5 mg leveres i klare Type I 5 ml hetteglass. Lukningen består av en silikonisert butylpropp og en aluminiumsforsegling med plasthette.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hetteglass per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker, fortynnes med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske og deretter gis ved intravenøs infusjon.

Bruk aseptisk teknikk

Regn ut antall hetteglass som skal rekonstitueres basert på den enkelte pasientens vekt, og ta nødvendig antall hetteglass ut av kjøleskapet slik at de kan oppnå romtemperatur (beregnet ca. 30 minutter). Hvert hetteglass med Fabrazyme er kun til engangsbruk.

Rekonstituering

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Rekonstituer hvert hetteglass Fabrazyme 35 mg med 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker. Unngå at vannet til injeksjonsvæsker treffer pulveret med kraft, unngå også at oppløsningen skummer. Dette gjøres ved å sakte tilsette vannet til injeksjonsvæsker dråpevis ned langs innsiden av hetteglasset, og ikke direkte på den lyofiliserte kaken. Rull og vipp hvert hetteglass forsiktig. Ikke snu, sving eller rist på hetteglasset.

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Rekonstituer hvert hetteglass Fabrazyme 5 mg med 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker. Unngå at vannet til injeksjonsvæsker treffer pulveret med kraft, unngå også at oppløsningen skummer. Dette gjøres ved å sakte tilsette vannet til injeksjonsvæsker dråpevis ned langs innsiden av hetteglasset, og ikke direkte på den lyofiliserte kaken. Rull og vipp hvert hetteglass forsiktig. Ikke snu, sving eller rist på hetteglasset.

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 5 mg agalsidase beta per ml, og er en klar, fargeløs oppløsning. pH-verdien til den rekonstituerte oppløsningen er ca. 7,0. Før ytterligere fortynning må hvert hetteglass kontrolleres. Det sjekkes at oppløsningen ikke inneholder partikler, og at den ikke er misfarget. Ikke bruk oppløsningen dersom den er misfarget eller inneholder fremmedlegemer.

Etter rekonstituering anbefales det at hetteglassene fortynnes omgående for å minimalisere dannelse av proteinpartikler over tid.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Fortynning

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Før tilsetning av det rekonstituerte volumet med Fabrazyme som pasientdosen krever, anbefales det å fjerne et tilsvarende volum med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske fra infusjonsposen.

Fjern luftrommet i infusjonsposen for å minimalisere luft/væske-grensesnittet.

Trekk sakte ut 7,0 ml (lik 35 mg) av den rekonstituerte oppløsningen fra hvert hetteglass inntil det totale volum som kreves til pasientdosen. Ikke bruk filternåler, og unngå at oppløsningen skummer.

Deretter skal den rekonstituerte oppløsningen injiseres sakte direkte inn i 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (ikke i gjenværende luftrom) til en endelig konsentrasjon på mellom 0,05 mg/ml og 0,7 mg/ml. Regn ut totalt volum på 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (mellom 50 og 500 ml) basert på den individuelle dosen. Til doser på under 35 mg skal du bruke minimum 50 ml, til doser på 35 til 70 mg brukes minimum 100 ml, til doser på 70 til 100 mg brukes minimum 250 ml, og til doser over 100 mg brukes bare 500 ml. Snu infusjonsposen forsiktig opp ned eller masser posen lett for å blande den fortynnede oppløsningen. Ikke rist på eller beveg infusjonsposen for mye.

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Før tilsetning av det rekonstituerte volumet med Fabrazyme som pasientdosen krever, anbefales det å fjerne et tilsvarende volum med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske fra infusjonsposen.

Fjern luftrommet i infusjonsposen for å minimalisere luft/væske-grensesnittet.

Trekk sakte ut 1,0 ml (lik 5 mg) av den rekonstituerte oppløsningen fra hvert hetteglass inntil det totale volum som kreves til pasientdosen. Ikke bruk filternåler, og unngå at oppløsningen skummer.

Deretter skal den rekonstituerte oppløsningen injiseres sakte direkte inn i 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (ikke i gjenværende luftrom) til en endelig konsentrasjon på mellom 0,05 mg/ml og 0,7 mg/ml. Regn ut totalt volum på 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (mellom 50 og 500 ml) basert på den individuelle dosen. Til doser på under 35 mg skal du bruke minimum 50 ml, til doser på 35 til 70 mg brukes minimum 100 ml, til doser på 70 til 100 mg brukes minimum 250 ml, og til doser over 100 mg brukes bare 500 ml. Snu infusjonsposen forsiktig opp ned eller masser posen lett for å blande den fortynnede oppløsningen. Ikke rist på eller beveg infusjonsposen for mye.

Administrasjon

Det anbefales å administrere den fortynnede oppløsningen gjennom et lavt proteinbindende 0,2 µm in-line filter for å fjerne proteinpartikler, noe som ikke vil føre til tap av agalsidase beta-aktivitet. Til å begynne med skal infusjonshastigheten ikke være mer enn 0,25 mg/min (15 mg/time) for å minimalisere den potensielle forekomsten av infusjonsrelaterte reaksjoner. Etter at pasientens toleranse er fastslått, kan infusjonshastigheten økes gradvis ved påfølgende infusjoner.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER (NUMRE)

EU/1/01/188/001 Fabrazyme 35 mg 1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

EU/1/01/188/002 Fabrazyme 35 mg 5 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

EU/1/01/188/003 Fabrazyme 35 mg 10 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

EU/1/01/188/004 Fabrazyme 5 mg 1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

EU/1/01/188/005 Fabrazyme 5 mg 5 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

EU/1/01/188/006 Fabrazyme 5 mg 10 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

9. DATO FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første autorisasjon: 3. august 2001

Dato for siste fornyelse: 3. august 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE)VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk aktivt (aktive) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk CB9 8PU
Storbritannia

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Annex I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) skal være enig i detaljene i opplæringsprogrammet for helsepersonell og pasienter for Fabrazyme hjemmeinfusjon med de nasjonale kompetansemyndighetene før implementering av programmet nasjonalt.

MAH skal sikre at alt helsepersonell som forventes å foreskrive/bruke Fabrazyme, tilbys en opplæringspakke som sikter mot å lette opplæringen av pasienter/omsorgspersoner og også kan veilede foreskriverne med tanke på pasientevaluering, utvelgelse og organisatoriske krav til hjemmeinfusjon.

Utdanningspakken skal innholde følgende:

- Håndbok i hjemmeinfusjon for helsepersonell
- Håndbøker i hjemmeinfusjon for pasienter
- Sammendrag av produktegenskaper og pakningsvedlegg

Opplæringsmaterialet for helsepersonell skal omfatte informasjon om følgende nøkkelementer:

- Veiledning med hensyn til pasientevaluering, utvelgelse og organisatoriske krav til hjemmeinfusjon.
- Det er den foreskrivende legens ansvar å bestemme hvilke pasienter som kan være egnet for hjemme- eller egenadministrasjon av Fabrazyme.
- Det er den foreskrivende legens ansvar å skaffe riktig opplæring for ikke-helsepersonell, for eksempel for pasienten når det gjelder egenadministrasjon eller en omsorgsperson som vil administrere behandlingen hjemme, dersom behandlende lege bestemmer at dette er hensiktsmessig.
- Regelmessig gjennomgang av administrasjonen til pasienten og/eller omsorgspersonen må gjennomføres for å sikre opprettholdelse av optimal praksis.
- Opplæringen som gis til pasienten og/eller omsorgspersonen, må omfatte følgende elementer:
 - At det er avgjørende å følge foreskrevet dose og infusjonshastighet strengt
 - Metode for klargjøring og administrasjon av Fabrazyme
 - Instruksjoner for håndtering av mulige bivirkninger
 - Instruksjon om å søke akuttbehandling av helsepersonell i tilfelle bivirkninger under en infusjon
 - Behovet for å søke hastebehandling i tilfelle man ikke får tilgang til en vene eller i tilfelle av manglende effektivitet
 - Behovet for å føre dagbok for å dokumentere hver behandling mottatt hjemme og å ta den med ved hvert besøk
- Det er den foreskrivende legens ansvar å verifisere at ikke-helsepersonell har tilegnet seg alle nødvendige ferdigheter og at Fabrazyme kan administreres sikkert og effektivt hjemme.

Opplæringsmaterialet for pasienter skal omfatte informasjon om følgende nøkkelementer:

- Foreskrivende lege kan bestemme at Fabrazyme kan administreres hjemme. Nivået på støtten som kreves for hjemmeinfusjon, vil bli diskutert og avtalt av pasienten og/eller omsorgspersonen med foreskrivende lege.
- Behandlende lege vil være ansvarlig for å bestemme hvilke pasienter som kan være egnet for hjemme- eller egenadministrasjon av Fabrazyme og for å ordne behandlingen hjemme samt lære opp pasienten og/eller omsorgspersonen i de ferdighetene som er nødvendig for dette.

- Nødvendige ferdigheter må tilegnes av ikke-helsepersonell før Fabrazyme kan administreres sikkert og effektivt hjemme.
- Foreskrivende lege vil skaffe opplæring i følgende elementer:
 - At det er avgjørende å følge foreskrevet dose og infusjonshastighet strengt
 - Metode for klargjøring og administrasjon av Fabrazyme
 - Instruksjoner for håndtering av mulige bivirkninger
 - Instruksjon om å søke akuttbehandling av helsepersonell i tilfelle bivirkninger under en infusjon
 - Behovet for å søke hastebehandling i tilfelle man ikke får tilgang til en vene eller i tilfelle av manglende effektivitet
 - Behovet for å føre dagbok for å dokumentere hver behandling mottatt hjemme og å ta den med ved hvert besøk

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

YTRE ESKE (1 HETTEGLASS, 5 HETTEGLASS, 10 HETTEGLASS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
agalsidase beta

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass med pulver inneholder 35 mg med agalsidase beta.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Mannitol

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatheptahydrat

Se vedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

5 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

10 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI (ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Eventuelt ubrukt oppløsning må destrueres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER (NUMRE)

EU/1/01/188/001 1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/01/188/002 5 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/01/188/003 10 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fabrazyme 35 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
agalsidase beta
Intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Genzyme Europe B.V. - NL
Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

YTRE ESKE (1 HETTEGLASS, 5 HETTEGLASS, 10 HETTEGLASS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
agalsidase beta

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass med pulver inneholder 5 mg agalsidase beta.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Mannitol

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatheptahydrat

Se vedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

5 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

10 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI (ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Eventuell ubrukt oppløsning må destrueres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER (NUMRE)

EU/1/01/188/004 1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
EU/1/01/188/005 5 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
EU/1/01/188/006 10 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fabrazyme 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
agalsidase beta
Intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Genzyme Europe B.V. - NL
Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C)

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. agalsidase beta

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Fabrazyme er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Fabrazyme
3. Hvordan du bruker Fabrazyme
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Fabrazyme
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Fabrazyme er, og hva det brukes mot

Fabrazyme inneholder virkestoffet agalsidase beta og brukes som enzym-substitusjonsterapi ved Fabrys sykdom, der α -galactosidase enzym-aktivitet mangler, eller nivået er lavere enn normalt. Hvis du lider av Fabrys sykdom fjernes ikke fettsubstansen globotriaosylceramid (GL-3) fra cellene i kroppen. Fettsubstansen begynner å hope seg opp i veggene i blodårene i organene.

Fabrazyme brukes som langsiktig enzym-substitusjonsterapi hos pasienter som har fått diagnosen Fabrys sykdom.

Fabrazyme er indisert til voksne, barn og ungdom fra 8 år og eldre.

2. Hva du må vite før du bruker Fabrazyme

Bruk ikke Fabrazyme

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor agalsidase beta eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (oppgitt i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Fabrazyme.

Hvis du behandles med Fabrazyme kan du utvikle infusjonsrelaterte reaksjoner. En infusjonsrelatert reaksjon er en eventuell bivirkning som oppstår under infusjonen eller, i løpet av infusjonsdagen (se avsnitt 4). Hvis du opplever en slik reaksjon skal du **melde fra til legen umiddelbart**. Du må kanskje få ekstra medisiner for å forhindre at en slik reaksjon oppstår.

Barn og ungdom

Det er ikke gjort studier med barn mellom 0-4 år. Risiko og fordeler av Fabrazyme hos barn i alderen 5 til 7 år har ennå ikke blitt fastslått, og derfor kan ingen dose anbefales for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Fabrazyme

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Fortell legen din om du bruker medisiner som inneholder klorokin, amiodaron, benoklin eller gentamicin. Det er en teoretisk risiko for redusert agalsidase beta-aktivitet.

Graviditet, amming og fertilitet

Bruk av Fabrazyme når du er gravid anbefales ikke. Det er ingen erfaring med bruken av Fabrazyme hos gravide kvinner. Fabrazyme kan gå over i morsmelken. Bruk av Fabrazyme når du ammer anbefales ikke.

Det er ikke gjennomført studier som undersøker effekten av Fabrazyme på fruktbarheten.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du opplever ørhet, søvnighet, svimmelhet eller besvimelse under eller kort tid etter administrasjon av Fabrazyme (se avsnitt 4). Snakk med legen først.

3. Hvordan du bruker Fabrazyme

Fabrazyme gis gjennom et drypp, og inn i en blodåre (med intravenøs infusjon). Det leveres som et pulver som skal blandes med sterilt vann før det gis (se informasjonen til helsepersonell i slutten av dette pakningsvedlegget).

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Fabrazyme brukes bare under oppsyn av en lege som har kunnskap om behandling av Fabrys sykdom. Legen kan anbefale at du behandles hjemme forutsatt at du oppfyller visse kriterier. Kontakt legen hvis du ønsker å bli behandlet hjemme.

Anbefalt dose av Fabrazyme for voksne er 1 mg/kg kroppsvekt, én gang hver 2. uke.

Det er ikke nødvendig med endringer i dose for pasienter med nyresykdom.

Bruk av Fabrazyme hos barn og ungdom

Anbefalt dose Fabrazyme for barn og ungdom mellom 8 og 16 år er 1 mg/kg kroppsvekt, én gang hver 2. uke. Ingen endringer i dosen er nødvendig for pasienter med nyresykdom.

Dersom du tar for mye Fabrazyme

Doser inntil 3 mg/kg kroppsvekt har vist seg å være trygge.

Dersom du har glemt å ta Fabrazyme

Hvis du har glemt en infusjon med Fabrazyme skal du kontakte legen

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

I kliniske studier ble bivirkninger hovedsaklig sett mens pasientene fikk medikamentet eller kort tid etterpå ("infusjonsrelaterte reaksjoner"). Alvorlige, livstruende reaksjoner ("anafylaktiske reaksjoner") er rapportert hos noen pasienter. **Rådfør deg med lege umiddelbart** hvis du opplever alvorlige bivirkninger.

Svært vanlige symptomer (kan ramme mer enn 1 av 10 personer) inkluderer kuldegysninger, feber, frysing, kvalme, oppkast, hodepine og unormale følelser i huden som brenning eller prikking. Legen din kan beslutte å redusere infusjonshastigheten eller gi deg tilleggsmedisiner for å forhindre at slike reaksjoner oppstår.

Liste over andre bivirkninger:

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 pasienter):

- brystsmerte
- pustevansker
- Blekhet
- kløe
- unormal tåreproduksjon
- føler seg svak
- tinnitus
- tett nese
- diaré
- rødhet
- muskelsmerte
- økt blodtrykk
- plutselig hevelse i ansikt eller hals
- ødem i lemmene
- vertigo
- mageubehag
- muskelkramper
- søvnighet
- økte hjerteslag
- magesmerte
- ryggsmerte
- utslett
- lav puls
- dorskhet
- synkope
- hoste
- mageubehag
- hevelse i ansiktet
- leddsmerte
- redusert blodtrykk
- brystubehag
- ansiktsødem
- forverrete pustevansker
- stramme muskler
- tretthet
- rødming
- smerte
- tett hals
- svimmelhet
- hjertebank
- unormal smertefølelse
- sviing
- hiving etter pusten
- urticaria
- smerte i lemmene
- nasofaryngitt
- hetebølge
- er varm
- hypertermi
- redusert følsomhet i munnen
- stiv i muskler og skjelett

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 pasienter):

- skjelving
- røde øyne
- smerte i ørene
- halssmerte
- hurtig pust
- kløende utslett
- er varm og kald
- vansker med å svelge
- smerte på infusjonsstedet
- reaksjon på infusjonsstedet
- kløende øyne
- hevelse i ørene
- bronkospasme
- rennende nese
- halsbrann
- ubehag i huden
- smerte i muskler og skjelett
- rhinitt
- influensalignende sykdom
- utilpasshet
- lav puls pga. ledningsforstyrrelse
- økt smertefølelse
- tett i øvre luftveier
- rødt utslett
- (skjoldete fiolettaktig) misfarging i huden
- kalde lemmer
- blodlevring på injeksjonsstedet
- misfarging av huden
- ødem

Ikke kjent frekvens (frekvensen kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data)

- nedsatt oksygenivå i blodet
- alvorlig årebetennelse
-

Hos noen pasienter som først ble behandlet med anbefalt dose, og som senere fikk redusert dose i en utvidet periode, ble noen symptomer på Fabrys sykdom rapportert hyppigere.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Fabrazyme

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter ordet 'EXP'. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Uåpnede hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

Rekonstituerte og fortynnede oppløsninger

Den rekonstituerte oppløsningen kan ikke oppbevares og må fortynnes med én gang. Bare den fortynnede oppløsningen kan oppbevares i inntil 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

egemidlerskal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke bruker lenger, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Fabrazyme

- Virkestoff er agalsidase beta. Ett hetteglass inneholder 35 mg.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Mannitol
 - Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
 - Dinatriumfosfatheptahydrat

Hvordan Fabrazyme ser ut og innholdet i pakningen

Fabrazyme leveres som et hvitt til offwhite pulver. Etter rekonstitusjon er den en klar, fargeløs væske, uten fremmedlegemer. Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere. Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hetteglass per eske. Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Nederland.

Tilvirker

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, England.

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

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

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

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

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

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

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

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

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

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39 059 349 811

Sverige

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

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Latvija

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruksanvisning – rekonstituering, fortynning og administrasjon

Pulveret til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker, fortynnet med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske og deretter administreres som intravenøs infusjon.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaring og forhold under bruk. Den rekonstituerte oppløsningen kan ikke oppbevares og må fortynnes med én gang. Bare den fortynnete oppløsningen kan oppbevares i inntil 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Bruk aseptisk teknikk

1. Regn ut antall hetteglass som skal rekonstitueres basert på den enkelte pasients vekt, og ta det nødvendige antall hetteglass ut av kjøleskapet slik at de kan oppnå romtemperatur (beregnet ca. 30 minutter). Hvert hetteglass med Fabrazyme er bare til engangsbruk.

Rekonstituering

2. Rekonstituer hvert hetteglass Fabrazyme 35 mg med 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker. Unngå at vannet til injeksjonsvæsker treffer pulveret med kraft, unngå også at oppløsningen skummer. Dette gjøres ved å tilsette vann til injeksjonsvæsker dråpevis ned langs innsiden av hetteglasset og ikke direkte på den lyofiliserte kaken. Rull og vipp hvert hetteglass forsiktig. Ikke snu, sving eller rist hetteglasset.
3. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 5 mg agalsidase beta per ml og er en klar fargeløs oppløsning. pH-verdien til den rekonstituerte oppløsningen er ca. 7,0. Før ytterligere fortynning må hvert hetteglass kontrolleres. Det sjekkes at oppløsningen ikke inneholder partikler, og at den ikke er misfarget. Ikke bruk oppløsningen dersom den er misfarget eller inneholder fremmedlegemer.

4. Etter rekonstituering anbefales det at hetteglassene fortynnes omgående for å minimalisere dannelse av proteinpartikler over tid.
5. Eventuelt ubrukt legemiddel eller avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Fortynning

6. Før tilsetning av nødvendig rekonstituert volum med Fabrazyme som kreves til pasientdosen, anbefales det å fjerne et tilsvarende volum med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske fra infusjonsposen.
7. Fjern luftrommet i infusjonsposen for å minimalisere luft/væske-grensesnittet.
8. Trekk sakte ut 7,0 ml (tilsvarende 35 mg) av den rekonstituerte oppløsningen fra hvert hetteglass opptil det totale volum som kreves til pasientdosen. Ikke bruk filternåler, og unngå at oppløsningen skummer.
9. Deretter skal den rekonstituerte oppløsningen sakte injiseres direkte inn i 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (ikke i gjenværende luftrom) til en endelig konsentrasjon på mellom 0,05 mg/ml og 0,7 mg/ml. Regn ut totalt volum på 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (mellom 50 og 500 ml) basert på den individuelle dosen. Til doser på under 35 mg skal du bruke minimum 50 ml, til doser på 35 til 70 mg brukes minimum 100 ml, til doser på 70 til 100 mg brukes minimum 250 ml, og til doser over 100 mg brukes bare 500 ml. Snu infusjonsposen forsiktig opp ned eller masser den forsiktig for å blande den rekonstituerte oppløsningen. Ikke rist eller beveg infusjonsposen for mye.

Administrasjon

10. Det anbefales at den rekonstituerte oppløsningen administreres gjennom et lavt proteinbindende 0,2 µ m in-line filter for å fjerne proteinpartikler, noe som ikke vil føre til tap av agalsidase beta-aktivitet. Til å begynne med skal infusjonshastigheten ikke være mer enn 0,25 mg/min (15 mg/time) for å minimalisere potensielle infusjonsrelaterte reaksjoner. Etter at pasientens toleranse er fastslått kan infusjonshastigheten økes gradvis ved påfølgende infusjoner.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. agalsidase beta

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Fabrazyme er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Fabrazyme
3. Hvordan du bruker Fabrazyme
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Fabrazyme
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Fabrazyme er, og hva det brukes mot

Fabrazyme inneholder virkestoffet agalsidase beta og brukes som enzym-substitusjonsterapi ved Fabrys sykdom, der α -galactosidase enzym-aktivitet mangler, eller nivået er lavere enn normalt. Hvis du lider av Fabrys sykdom fjernes ikke fettsubstansen globotriaosylceramid (GL-3) fra cellene i kroppen. Fettsubstansen begynner å hope seg opp i veggene i blodårene i organene.

Fabrazyme brukes som langsiktig enzym-substitusjonsterapi hos pasienter som har fått diagnosen Fabrys sykdom.

Fabrazyme er indisert til voksne, barn og ungdom fra 8 år og eldre.

2. Hva du må vite før du bruker Fabrazyme

Bruk ikke Fabrazyme

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor agalsidase beta eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (oppgitt i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Fabrazyme.

Hvis du behandles med Fabrazyme kan du utvikle infusjonsrelaterte reaksjoner. En infusjonsrelatert reaksjon er en eventuell bivirkning som oppstår under infusjonen eller, i løpet av infusjonsdagen (se avsnitt 4). Hvis du opplever en slik reaksjon skal du **melde fra til legen umiddelbart**. Du må kanskje få ekstra medisiner for å forhindre at en slik reaksjon oppstår.

Barn og ungdom

Det er ikke gjort studier med barn mellom 0-4 år. Risiko og fordeler av Fabrazyme hos barn i alderen 5 til 7 år har ennå ikke blitt fastslått, og derfor kan ingen dose anbefales for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Fabrazyme

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre medisiner.

Fortell legen din om du bruker medisiner som inneholder klorokin, amiodaron, benoklin eller gentamicin. Det er en teoretisk risiko for redusert agalsidase beta-aktivitet.

Graviditet, amming og fertilitet

Bruk av Fabrazyme når du er gravid anbefales ikke. Det er ingen erfaring med bruken av Fabrazyme hos gravide kvinner. Fabrazyme kan gå over i morsmelken. Bruk av Fabrazyme når du ammer anbefales ikke.

Det er ikke gjennomført studier som undersøker effekten av Fabrazyme på fruktbarheten.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du opplever ørhet, søvnighet, svimmelhet eller besvimelse under eller kort tid etter administrasjon av Fabrazyme (seavsnitt 4). Snakk med legen først.

3. Hvordan du bruker Fabrazyme

Fabrazyme gis gjennom et drypp, og inn i en blodåre (med intravenøs infusjon). Det leveres som et pulver som skal blandes med sterilt vann før det gis (se informasjonen til helsepersonell i slutten av dette pakningsvedlegget).

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Fabrazyme brukes bare under oppsyn av en lege som har kunnskap om behandling av Fabrys sykdom. Legen kan anbefale at du behandles hjemme forutsatt at du oppfyller visse kriterier. Kontakt legen hvis du ønsker å bli behandlet hjemme.

Anbefalt dose av Fabrazyme for voksne er 1 mg/kg kroppsvekt, én gang hver 2. uke.

Det er ikke nødvendig med endringer i dose for pasienter med nyresykdom.

Bruk av Fabrazyme hos barn og ungdom

Anbefalt dose Fabrazyme for barn og ungdom mellom 8 og 16 år er 1 mg/kg kroppsvekt, én gang hver 2. uke. Ingen endringer i dosen er nødvendig for pasienter med nyresykdom.

Dersom du tar for mye Fabrazyme

Doser inntil 3 mg/kg kroppsvekt har vist seg å være trygge.

Dersom du har glemt å ta Fabrazyme

Hvis du har glemt en infusjon med Fabrazyme skal du kontakte legen

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

I kliniske studier ble bivirkninger hovedsaklig sett mens pasientene fikk medikamentet eller kort tid etterpå ("infusjonsrelaterte reaksjoner"). Alvorlige, livstruende reaksjoner ("anafylaktiske reaksjoner") er rapportert hos noen pasienter. **Rådfør deg med lege umiddelbart** hvis du opplever alvorlige bivirkninger.

Svært vanlige symptomer (kan ramme mer enn 1 av 10 personer) inkluderer kuldegysninger, feber, frysing, kvalme, oppkast, hodepine og unormale følelser i huden som brenning eller prikking. Legen din kan beslutte å redusere infusjonshastigheten eller gi deg tilleggsmedisiner for å forhindre at slike reaksjoner oppstår.

Liste over andre bivirkninger:

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 pasienter):

- | | | |
|---|---------------------------|-------------------------------|
| • brystsmerte | • søvnighet | • tretthet |
| • | • økte hjerteslag | • rødming |
| • pustevansker | • magesmerte | • smerte |
| • Blekhet | • ryggsmerte | • tett hals |
| • kløe | • utslett | • svimmelhet |
| • unormal tåreproduksjon | • lav puls | • hjertebank |
| • føler seg svak | • dorskhet | • unormal smertefølelse |
| • tinnitus | • synkope | • sviing |
| • tett nese | • hoste | • hiving etter pusten |
| • diaré | • mageubehag | • urticaria |
| • rødhet | • hevelse i ansiktet | • smerte i lemmene |
| • muskelsmerte | • leddsmerte | • nasofaryngitt |
| • økt blodtrykk | • redusert blodtrykk | • hetebølge |
| • plutselig hevelse i ansikt eller hals | | |
| • ødem i lemmene | • brystubehag | • er varm |
| • vertigo | • ansiktsødem | • hypertermi |
| • mageubehag | • forverrete pustevansker | • redusert følsomhet i munnen |
| • muskelkramper | • stramme muskler | • stiv i muskler og skjelett |

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 pasienter):

- | | | |
|-------------------------------|--------------------------------|---|
| • skjelving | • kløende øyne | • lav puls pga. ledningsforstyrrelse |
| • røde øyne | • hevelse i ørene | • økt smertefølelse |
| • smerte i ørene | • bronkospasme | • tett i øvre luftveier |
| • halssmerte | • rennende nese | • rødt utslett |
| • hurtig pust | • halsbrann | |
| • kløende utslett | • ubehag i huden | • (skjoldete fiolettaktig) misfarging i huden |
| • er varm og kald | • smerte i muskler og skjelett | • kalde lemmer |
| • vansker med å svelge | • rhinitt | • blodlevring på injeksjonsstedet |
| • smerte på infusjonsstedet | • influensalignende sykdom | • misfarging av huden |
| • reaksjon på infusjonsstedet | • utilpasshet | • ødem |

Ikke kjent frekvens (frekvensen kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data)

- | | | |
|-------------------------------|--------------------------|---|
| • nedsatt oksygenivå i blodet | • alvorlig årebetennelse | • |
|-------------------------------|--------------------------|---|

Hos noen pasienter som først ble behandlet med anbefalt dose, og som senere fikk redusert dose i en utvidet periode, ble noen symptomer på Fabrys sykdom rapportert hyppigere.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Fabrazyme

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter ordet 'EXP'. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Uåpnede hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

Rekonstituerte og fortynnede oppløsninger

Den rekonstituerte oppløsningen kan ikke oppbevares og må fortynnes med én gang. Bare den fortynnede oppløsningen kan oppbevares i inntil 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Fabrazyme

- Virkestoff er agalsidase beta. Ett hetteglass inneholder 5 mg.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Mannitol
 - Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
 - Dinatriumfosfatheptahydrat

Hvordan Fabrazyme ser ut og innholdet i pakningen

Fabrazyme leveres som et hvitt til offwhite pulver. Etter rekonstitusjon er den en klar, fargeløs væske, uten fremmedlegemer. Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere. Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hetteglass per eske. Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Nederland.

Tilvirker

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, England.

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

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

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

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

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

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

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

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

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

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39 059 349 811

Sverige

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

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Latvija

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruksanvisning – rekonstituering, fortynning og administrasjon

Pulveret til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker, fortynnet med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske og deretter administreres som intravenøs infusjon.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaring og forhold under bruk. Den rekonstituerte oppløsningen kan ikke oppbevares og må fortynnes med én gang. Bare den fortynnete oppløsningen kan oppbevares i inntil 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Bruk aseptisk teknikk

1. Regn ut antall hetteglass som skal rekonstitueres basert på den enkelte pasients vekt, og ta det nødvendige antall hetteglass ut av kjøleskapet slik at de kan oppnå romtemperatur (beregnet ca. 30 minutter). Hvert hetteglass med Fabrazyme er bare til engangsbruk.

Rekonstituering

2. Rekonstituer hvert hetteglass Fabrazyme 5 mg med 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker. Unngå at vannet til injeksjonsvæsker treffer pulveret med kraft, unngå også at oppløsningen skummer. Dette gjøres ved å tilsette vann til injeksjonsvæsker dråpevis ned langs innsiden av hetteglasset og ikke direkte på den lyofiliserte kaken. Rull og vipp hvert hetteglass forsiktig. Ikke snu, sving eller rist hetteglasset.
3. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 5 mg agalsidase beta per ml og er en klar fargeløs oppløsning. pH-verdien til den rekonstituerte oppløsningen er ca. 7,0. Før ytterligere fortynning må hvert hetteglass kontrolleres. Det sjekkes at oppløsningen ikke inneholder partikler, og at den ikke er misfarget. Ikke bruk oppløsningen dersom den er misfarget eller inneholder fremmedlegemer.

4. Etter rekonstituering anbefales det at hetteglassene fortynnes omgående for å minimalisere dannelse av proteinpartikler over tid.
5. Eventuelt ubrukt legemiddel eller avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Fortynning

6. Før tilsetting av nødvendig rekonstituert volum med Fabrazyme som kreves til pasientdosen, anbefales det å fjerne et tilsvarende volum med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske fra infusjonsposen.
7. Fjern luftrommet i infusjonsposen for å minimalisere luft/væske-grensesnittet.
8. Trekk sakte ut 1,0 ml (tilsvarende 5 mg) av den rekonstituerte oppløsningen fra hvert hetteglass opptil det totale volum som kreves til pasientdosen. Ikke bruk filternåler, og unngå at oppløsningen skummer.
9. Deretter skal den rekonstituerte oppløsningen sakte injiseres direkte inn i 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (ikke i gjenværende luftrom) til en endelig konsentrasjon på mellom 0,05 mg/ml og 0,7 mg/ml. Regn ut totalt volum på 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (mellom 50 og 500 ml) basert på den individuelle dosen. Til doser på under 35 mg skal du bruke minimum 50 ml, til doser på 35 til 70 mg brukes minimum 100 ml, til doser på 70 til 100 mg brukes minimum 250 ml, og til doser over 100 mg brukes bare 500 ml. Snu infusjonsposen forsiktig opp ned eller masser den forsiktig for å blande den rekonstituerte oppløsningen. Ikke rist eller beveg infusjonsposen for mye.

Administrasjon

10. Det anbefales at den rekonstituerte oppløsningen administreres gjennom et lavt proteinbindende 0,2 µ m in-line filter for å fjerne proteinpartikler, noe som ikke vil føre til tap av agalsidase beta-aktivitet. Til å begynne med skal infusjonshastigheten ikke være mer enn 0,25 mg/min (15 mg/time) for å minimalisere potensielle infusjonsrelaterte reaksjoner. Etter at pasientens toleranse er fastslått kan infusjonshastigheten økes gradvis ved påfølgende infusjoner.