

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Fabrazyme 35 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Fabrazyme 5 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Fabrazyme 35 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje flaska Fabrazyme innehåller en nominell mängd av 35 mg agalsidas beta. Efter rekonstitution med 7,2 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje flaska Fabrazyme i en koncentration av 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalsidas beta. Den rekonstituerade lösningen måste spädas ytterligare (se avsnitt 6.6).

Fabrazyme 5 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje flaska Fabrazyme innehåller en nominell mängd av 5 mg agalsidas beta. Efter rekonstitution med 1,1 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje flaska Fabrazyme i en koncentration av 5 mg/ml agalsidas beta. Den rekonstituerade lösningen måste spädas ytterligare (se avsnitt 6.6).

Agalsidas beta är en rekombinant form av humant α -galaktosidas och framställs genom rekombinant DNA-teknik där produkten uttrycks i en genmodifierad cellinje från hamster (CHO).

Aminosyrasekvensen i den rekombinanta formen samt den nukleotida sekvens som kodade för denna är identiska med den naturliga formen av α -galaktosidas A.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vit till benvit frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fabrazyme är avsett som enzymsättningsbehandling under lång tid där diagnosen Fabrys sjukdom är fastställd (brist på α -galaktosidas A).

Fabrazyme är avsett för vuxna, barn och ungdomar 8 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Fabrazyme skall övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med Fabrys sjukdom eller andra ärftliga metaboliska sjukdomar.

Dosering

Den rekommenderade dosen Fabrazyme är 1 mg/kg kroppsvikt en gång varannan vecka som intravenös infusion.

Infusion av Fabrazyme i hemmet kan övervägas för patienter som tolererar infusionerna väl. Beslutet om att en patient ska övergå till infusion i hemmet ska fattas efter utvärdering och rekommendation av behandlande läkare. Patienter som upplever biverkningar under infusion i hemmet ska omedelbart **avbryta infusionen** och söka medicinsk vård. Efterföljande infusioner kan behöva utföras i klinisk

omgivning. Dos och infusionshastighet ska vara konstant i hemmet och ska inte ändras utan överinsyn av läkare eller sjukvårdspersonal.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Studier på patienter med nedsatt leverfunktion har ej utförts.

Äldre

Fabrazymes säkerhet och effekt hos patienter äldre än 65 år har inte fastställts och ingen dosregim kan för närvarande rekommenderas för dessa patienter.

Pediatrik population

Fabryzymes säkerhet och effekt hos barn i åldern 0 till 7 år har ännu inte fastställts. Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen rekommendation om dosering kan göras för barn i åldern 5 till 7 år. Det finns inga data för barn 0 till 4 år.

Ingen dosjustering behövs för barn i åldern 8–16 år.

Hos patienter som väger < 30 kg ska den maximala infusionshastigheten inte överstiga 0,25 mg/min (15 mg/timme).

Administreringssätt

Fabrazyme ska administreras som en intravenös (i.v.) infusion.

Den initiala i.v. infusionshastigheten skall inte överstiga 0,25 mg/min (15 mg/timme).

Infusionshastigheten kan sänkas vid uppkomst av infusionsrelaterade reaktioner.

När patientens tolerans är väl fastställd kan infusionshastigheten ökas i steg om 0,05 till 0,083 mg/min (steg om 3 till 5 mg/timme) under varje följande infusion. I kliniska prövningar med klassiska patienter ökades infusionshastigheten stegvis till dess en minsta infusionstid på 2 timmar uppnåddes. Detta kunde genomföras efter att patienten initialt fått 8 infusioner med 0,25 mg/min (15 mg/timme) utan några infusionsrelaterade reaktioner, ändring av infusionshastigheten eller avbrott i infusionen. En ytterligare minskning av infusionstiden till 1,5 timme tilläts för patienter som inte hade nya infusionsrelaterade reaktioner under de senaste 10 infusionerna eller inte rapporterade allvarliga biverkningar under de senaste 5 infusionerna. Efter varje ökning om 0,083 mg/min (~5 mg/timme) bibehölls infusionshastigheten under 3 på varandra följande infusioner. Efterföljande ökningsar av infusionshastigheten gjordes om patienten inte hade några nya infusionsrelaterade reaktioner, inte behövde ändra av infusionshastigheten eller göra avbrott i infusionen.

För anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Livshotande överkänslighet (anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Immunogenicitet

Eftersom agalsidas beta (r-hαGAL) är ett rekombinant protein förväntas utveckling av IgG-antikroppar hos patienter med föga eller ingen resterande enzymaktivitet. De flesta patienter utvecklade IgG-antikroppar mot r-hαGAL, vanligtvis inom 3 månader efter den första infusionen med Fabrazyme. Med tiden uppvisade majoriteten av de seropositiva patienterna i kliniska försök antingen en nedåtgående trend i titer (baserat på en ≥ 4 -faldig titerreduktion från den högsta till den sista

mätningen) (40 % av patienterna), tolerans (inga detekterbara antikroppar kunde bekräftas med 2 radioimmunmetoder med precipitation [RIP] i följd) (14 % av patienterna) eller en platå (35 % av patienterna).

Infusionsrelaterade reaktioner

Patienter med antikroppar mot r-hαGAL löper större risk att få infusionsrelaterade reaktioner (IAR) vilka definieras som en relaterad oönskad händelse på infusionsdagen. Dessa patienter skall behandlas med försiktighet vid ny administrering av agalsidas beta (se avsnitt 4.8). Antikropsstatusen skall övervakas regelbundet.

I kliniska försök fick sextiosju procent (67 %) av patienterna minst en infusionsrelaterad reaktion (se avsnitt 4.8). Frekvensen för IARs minskade över tid. Patienter som fick lindriga eller måttliga infusionsrelaterade reaktioner när de behandlades med agalsidas beta under kliniska försök har fortsatt med terapin efter en sänkning av infusionshastigheten ($\approx 0,15$ mg/min; 10 mg/tim) och/eller förbehandling med antihistaminer, paracetamol, ibuprofen och/eller kortikosteroider.

Överkänslighet

I likhet med alla intravenösa proteinläkemedel är det möjligt att allergiska överkänslighetsreaktioner uppträder.

Ett litet antal patienter har fått reaktioner som tyder på omedelbar överkänslighet (typ I). Om allvarliga reaktioner av allergisk eller anafylaktisk typ inträffar, bör man överväga att omedelbart avbryta administreringen av Fabrazyme och sätta in lämplig behandling. Allmänna medicinska rutiner för akutbehandling måste iakttas. Med försiktig återinsättning har Fabrazyme återigen administrerats till samtliga 6 patienter som testats positiva för IgE-antikroppar eller haft ett positivt hudtest för Fabrazyme i ett kliniskt försök. I detta försök skedde den initiala återinsättningen med låg dos och en lägre infusionshastighet (1/2 av den terapeutiska dosen med 1/25-del av den initiala normala rekommenderade hastigheten). När patienten tolererar infusionen kan dosen ökas tills den når den terapeutiska dosen på 1 mg/kg och infusionshastigheten kan ökas genom en långsam uppåttitrering, enligt vad patienten tolererar.

Patienter med framskriden njursjukdom

Effekten av Fabrazyme-behandling på njurarna kan eventuellt vara begränsad hos patienter med framskriden njursjukdom.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier och inga *in vitro* metabolismstudier har utförts. Baserat på sin metabolism är det inte troligt att agalsidas beta utsätts för cytokrom P450-medierade läkemedelsinteraktioner.

Fabrazyme skall inte administreras tillsammans med klorokin, amiodaron, benoquin eller gentamicin på grund av en teoretisk risk för hämning av intracellulär α -galaktosidasaktivitet A.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av agalsidas beta hos gravida kvinnor.

Data från djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Fabrazyme under graviditet.

Amning

Agalsidas beta utsöndras i bröstmjölks. Effekten av agalsidas beta på nyfödda/spädbarn är inte känd. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Fabrazyme efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Inga studier har utförts för att bedöma Fabrazymes potentiella effekter på försämrade fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fabrazyme kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner samma dag som Fabrazyme administreras på grund av att patienten kan uppleva yrsel, somnolens, vertigo och synkope (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Eftersom agalsidas beta (r-hαGAL) är ett rekombinant protein förväntas utveckling av IgG-antikroppar hos patienter med föga eller ingen resterande enzymaktivitet. Patienter med antikroppar mot r-hαGAL löper större risk att få infusionsrelaterade reaktioner (IAR). Ett litet antal patienter har fått reaktioner som tyder på omedelbar (typ 1) överkänslighet (se avsnitt 4.4).

Mycket vanliga biverkningar är bland annat frossa, pyrexia, köldkänsla, illamående, kräkningar, huvudvärk och parestesi. Sextiosju procent (67 %) av patienterna får minst en infusionsrelaterad reaktion. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats efter marknadsföringen.

Biverkningar i tabellform

Biverkningsreaktioner som rapporterades i kliniska försök på totalt 168 patienter (154 män och 14 kvinnor) som behandlats med Fabrazyme administrerat i en dos på 1 mg/kg varannan vecka med minst en infusion upp till maximalt 5 år räknas upp enligt organsystem och frekvens (mycket vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$ till $< 1/10$ och mindre vanlig $\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$) i tabellen nedan. Förekomsten av biverkningar hos en enskild patient definieras som mindre vanlig i ljuset av att ett relativt litet antal patienter behandlats. Biverkningar som endast rapporterats under perioden efter marknadsföringen är också inräknade i tabellen nedan under frekvenskategorin ”ingen känd frekvens” (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna var mestadels milda till måttliga.

Incidens för biverkningar* i samband med Fabrazyme-behandling

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	-	Nasofaryngit	Rinit	
Immunsystemet	-	-	-	Anafylaktoid reaktion
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, parestesi	Yrsel, somnolens, hypoestesi, brännande känsla, letargi, synkope	Hyperestesi, tremor	
Ögon	-	Ökat tårflöde	Ögonklåda, okulär hyperemi	

Öron och balansorgan	-	Tinnitus, vertigo	Öronsvullnad, öronsmärta	
Hjärtat	-	Takykardi, palpitationer, bradykardi	Sinusbradykardi	-
Blodkärl	-	Rodnad, blodtryckshöjning, blekhet, blodtrycksfall, värmevallningar	Perifer kyla	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	-	Dyspné, nästäppa, trångghetskänsla i svalget, väsande andning, hosta, förvärrad dyspné	Bronkialsjasm, faryngolaryngeal smärta, rinorré, takypné, täppt i övre luftvägarna	hypoxi
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Buksmärta, smärta i övre delen av buken, magbesvär, oral hypoestesi, diarré	Dyspepsi, dysfagi	
Hud och subkutan vävnad	-	Pruritus, urtikaria, hudslag, erytem, generaliserad klåda, angio-neurotiskt ödem, svullnad i ansiktet, makulopapylöst utslag	Livedo reticularis, erytematöst hudslag, hudslag med klåda, hudmissfärgning, hudbesvär	Leukocytoklastisk vaskulit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	-	Smärta i armar eller ben, myalgi, ryggsmärta, muskelkramp, artralgi, muskelspänning, muskuloskeletal stelhet	Muskuloskeletal smärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Frossa, pyrexia, köldkänsla	Trötthet, bröstbesvär, värmekänsla, perifera ödem, smärta, asteni, bröstsmärta, ansiktsödem, hypertermi	Värme- och köld-känsla, influensa-liknande sjukdom, smärta vid infusionsstället, reaktion vid infusionsstället, trombos vid injektionsstället, malaise, ödem	
Undersökningar				Sänkt syrgasmättnad

För användning i denna tabell definieras $\geq 1\%$ som reaktioner som inträffar hos 2 eller flera patienter. Biverkningsterminologin baseras på Medical Dictionary for Regular Activities (MedDRA)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner var oftast feber och frossa. Övriga symtom var lindrig eller måttlig dyspné, hypoxi (sänkt syrgasmättnad), trånghets känsla i svalget, besvär i bröstet, rodnad, klåda, urtikaria, ansiktsödem, angioneurotiskt ödem, rinit, bronkospasm, takypné, väsande andning, hypertoni, hypotoni, takykardi, palpitationer, buksmärta, illamående, kräkning, infusionsrelaterad smärta inklusive smärta i ben och armar, myalgi samt huvudvärk.

De infusionsrelaterade reaktionerna kunde hanteras genom sänkt infusionshastighet och administrering av icke-steroida antiinflammatoriska medel, antihistaminer och/eller kortikosteroider. Sextiosju procent (67 %) av patienterna fick minst en infusionsrelaterad reaktion. Dessa reaktioners frekvens minskade över tid. De flesta av dessa reaktioner kan tillskrivas bildningen av IgG-antikroppar och/eller komplementaktivering. Ett begränsat antal patienter uppvisade IgE-antikroppar (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Begränsad information från kliniska studier tyder på att säkerhetsprofilen för Fabrazyme-behandling hos barn i åldern 5-7, som behandlades med antingen 0,5 mg/kg varannan vecka eller 1,0 mg/kg var fjärde vecka liknar den för patienter (över 7 års ålder) som behandlades med 1,0 mg/kg varannan vecka.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

I kliniska försök användes doser upp till 3 mg/kg kroppsvikt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer. ATC-kod: A16AB04.

Fabrys sjukdom

Fabrys sjukdom är en ärftlig heterogen och multisystemisk progressiv sjukdom som drabbar både män och kvinnor. Sjukdomen kännetecknas av bristen på α -galaktosidas. Reducerad eller frånvaro av α -galaktosidasaktivitet leder till förekomst av förhöjda koncentrationer av GL-3 och dess associerade lösliga form lyso-GL-3 i plasma och ackumulering av GL-3 i lysosomerna i många celltyper inklusive de endoteliala och parenkymala cellerna, vilket slutligen leder till livshotande kliniska försämringar till följd av renala, kardiella och cerebrovasculära komplikationer.

Verkningsmekanism

Grunden för enzymsättningsterapi är att återställa en nivå av enzymaktivitet tillräcklig för att eliminera det ackumulerade substratet i organvävnaderna och därigenom förebygga, stabilisera eller häva den progredierande funktionsförsämringen i dessa organ innan irreversibla skador har uppstått.

Efter intravenös infusion avlägsnas agalsidas beta snabbt från cirkulationen och tas upp av vaskulära endotel- och parenkymceller i lysosomer, troligen genom mannos-6-fosfat, mannos och asialoglykoproteinreceptorer.

Klinisk effekt och säkerhet

Effektivitet och säkerhet för Fabrazyme utvärderades i två studier med barn, en studie med syfte att finna lämplig dos, två dubbelblinda, placebokontrollerade studier, en öppen förlängningsstudie med både manliga och kvinnliga patienter och publicerad vetenskaplig litteratur.

I dosstudien utvärderades effekterna av 0,3, 1,0 och 3,0 mg/kg en gång varannan vecka och 1,0 och 3,0 mg/kg en gång varannan dag. En reduktion av GL-3 observerades i njure, hjärta, hud och plasma vid samtliga doser. Plasma-GL-3 eliminerades på ett dosberoende sätt, men var mindre enhetligt vid dosen 0,3 mg/kg. Dessutom var infusionsrelaterade reaktioner dosberoende.

I den första placebokontrollerade kliniska studien, som inkluderade 58 patienter med Fabrys sjukdom av klassisk fenotyp (56 män och 2 kvinnor), var Fabrazyme effektivt när det gällde att eliminera GL-3 från njurens vaskulära endotel efter 20 veckors behandling. Denna eliminering uppnåddes hos 69 % (20/29) av de patienter som behandlades med Fabrazyme, men inte hos någon av placebopatienterna ($p < 0,001$). Detta fynd stöddes ytterligare av en statistiskt signifikant minskning av GL-3 -inklusioner i njure, hjärta och hud kombinerat och i individuella organ hos patienter som behandlades med agalsidas beta jämfört med placebopatienter ($p < 0,001$). Oförminskad eliminering av GL-3 från njurens vaskulära endotel vid behandling med agalsidas beta påvisades vidare i detta försöks öppna förlängning. Detta uppnåddes hos 47 av de 49 patienterna (96 %) enligt tillgänglig information vid månad 6, samt hos 8 av 8 patienter (100 %) enligt tillgänglig information vid studiens slut (upp till totalt 5 års behandling). Eliminering av GL-3 uppnåddes även i flera andra celltyper från njuren. GL-3-nivåerna i plasma normaliserades snabbt med behandling och förblev normala under 5 år.

Njurfunktionen, enligt mätning av glomerulär filtreringshastighet och serumkreatinin, förblev liksom proteinuri stabil hos de flesta av patienterna. Effekten av Fabrazyme-behandling på njurens funktion var dock begränsad hos några patienter med framskriden njursjukdom.

Även om ingen specifik studie har utförts för att bedöma effekten på de neurologiska tecknen och symtomen, så tyder resultaten även på att patienter kan uppnå minskad smärta och förhöjd livskvalitet med enzymsättningsterapi.

Ytterligare en dubbelblind, placebokontrollerad studie med 82 patienter med Fabrys sjukdom av klassisk fenotyp (72 män och 10 kvinnor) utfördes för att fastställa om Fabrazyme skulle reducera frekvensen av förekomst av renala, kardiella eller cerebrovaskulära sjukdomar eller dödsfall. Frekvensen av kliniska händelser var avsevärt lägre bland patienter som behandlades med Fabrazyme jämfört med patienter som behandlats med placebo (riskreduktion = 53 % intent to treat-grupp ($p = 0,0577$); riskreduktion = 61 % per protokollgrupp ($p = 0,0341$)). Detta resultat var enhetligt genom alla renala, kardiella och cerebrovaskulära händelser.

Två stora observationsstudier följde en grupp patienter ($n=89$ till 105) som fick standarddos Fabrazyme (1,0 mg/kg varannan vecka) eller en reducerad dos Fabrazyme (0,3-0,5 mg/kg varannan vecka) följt av en övergång till agalsidase alfa (0,2 mg/kg varannan vecka) eller direkt byte till agalsidase alfa (0,2 mg/kg varannan vecka). På grund av den observationsmässiga, multi-center designen av dessa studier baserade i en verklig klinisk miljö finns det störfaktorer som påverkar tolkningen av resultaten, inklusive val av patienter, tilldelning av behandlingsgrupper och tillgängliga parametrar mellan centra över tid. På grund av sällsynheten av Fabrys sjukdom, överlappade studiepopulationerna i observationsstudierna och behandlingsgrupperna i respektive studie var små. Dessutom förblev de flesta patienter med allvarligare sjukdom, särskilt män, på standarddos Fabrazyme medan behandlingsbyte inträffade oftare hos patienter med mindre allvarlig sjukdom och kvinnor. Jämförelser mellan grupperna bör därför tolkas försiktigt.

Standarddosgruppen av Fabrazyme visade inga signifikanta förändringar i hjärt-, njur- eller neurologiska organfunktioner eller symtom relaterade till Fabrys sjukdom. På liknande sätt observerades inga signifikanta förändringar i hjärt- eller neurologisk funktion hos patienter i dosreduktionsgruppen av Fabrazyme. Försämring av njurparametrar, mätt med uppskattad glomerulär filtreringshastighet (eGFR) observerades dock hos patienter som behandlades med lägre dos ($p < 0,05$). De årliga minskningarna av eGFR dämpades hos patienter som återgått till standarddos av Fabrazyme. Dessa resultat överensstämmer med 10-års uppföljningsbevis från Canadian Fabry Disease Initiative Registry.

I observationsstudierna observerades en ökning av symtom relaterade till Fabrys sjukdom (t.ex. buksmärtor, diarré) hos patienter som hade fått en dosreduktion av agalsidas beta.

Även efter marknads lanseringen gjordes en studie på patienter som inledde Fabrazyme-behandling med en dos på 1 mg/kg varannan vecka och som sedan behandlades med en reducerad dos under en längre period. Hos några av dessa patienter rapporterades en ökning av några av följande symtom: smärta, parestesier och diarré samt hjärt- och njursymtom och symtom i centrala nervsystemet. De rapporterade symtomen liknar den naturliga utvecklingen av Fabrys sjukdom.

Resultaten av dessa studier och erfarenhet efter marknads lanseringen indikerar att Fabrazyme-behandling med 1 mg/kg varannan vecka ger klinisk nytta beträffande viktiga kliniska utfall för patienter med tidig och framskriden Fabrys sjukdom. Eftersom detta tillstånd är långsamt progredierande kan det vara avgörande med tidig upptäckt och behandling för att uppnå bästa möjliga resultat.

I en analys utförd i Fabry-registret var incidensgraden (95% konfidensintervall) för den första allvarliga kliniska händelsen hos klassiska manliga Fabrazyme-behandlade patienter med ihållande anti-agalsidas beta-IgG-antikroppar 43,98 (18,99, 86,66), 48,60 (32,03, 70,70) och 56,07 (30,65, 94,07) per 1000 personår i respektive grupp med låg-, medel och höga topp-nivåer av antikroppstitrar. Dessa observerade skillnader var inte statistiskt signifikanta.

Pediatrik population

I en öppen pediatrik studie hade sexton patienter med Fabrys sjukdom (8–16 år; 14 pojkar, 2 flickor) behandlats med 1,0 mg/kg varannan vecka under ett år. Eliminering av GL-3 i den ytliga hudens vaskulära endotel uppnåddes hos samtliga patienter som hade ackumulerat GL-3 vid studiens början. De 2 flickorna hade liten eller ingen ackumulering av GL-3 i den ytliga hudens vaskulära endotel vid studiens början, vilket gör att denna slutsats endast gäller manliga patienter.

I ytterligare en öppen pediatrik 5 årsstudie randomiserades 31 manliga patienter i åldern 5 till 18 år, före uppkomsten av kliniska symtom som involverade viktiga organ, och behandlades med två lägre doseringsregimer av agalsidas beta; 0,5 mg/kg varannan vecka eller 1,0 mg/kg var fjärde vecka. Resultaten var lika mellan de två behandlingsgrupperna. GL-3 nivåer i den ytliga hudens vaskulära endotel minskade till noll eller hölls vid noll vid alla tidpunkter efter baslinjen vid behandling av 19/27 patienter som slutförde studien utan en dosökning. Både baslinje och 5 års njurbiopsier erhöles från en delgrupp av 6 patienter: GL-3 nivåerna i njurens kapillära endotel minskade till noll i alla patienter men mycket varierande effekter observerades i podocyt GL-3 med en reduktion i 3 patienter. Tio (10) patienter uppfyllde dosökningskriterierna i protokollet, två (2) fick en dosökning till den rekommenderade dosen av 1,0 mg/kg varannan vecka.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av agalsidas beta till vuxna med doser på 0,3 mg, 1 mg och 3 mg/kg kroppsvikt ökade AUC-värdena mer än proportionellt i förhållande till dosen på grund av minskat clearance, vilket tyder på en mättnad av clearance. Eliminationshalveringstiden var dosberoende och varierade mellan 45 - 100 minuter.

Efter intravenös administrering av agalsidas beta till vuxna med en infusionstid på cirka 300 minuter och med en dos på 1 mg/kg kroppsvikt varannan vecka, varierade de genomsnittliga maximala plasmakoncentrationerna mellan 2000-3500 ng/ml, medan AUC_{inf} varierade mellan 370-780 $\mu\text{g} \times \text{min/ml}$. Vss varierade mellan 8.3-40.8 l, plasma clearance mellan 119-345 ml/min och genomsnittlig halveringstid för eliminationen mellan 80-120 minuter.

Agalsidas beta är ett protein och förväntas metaboliskt brytas ned genom peptidhydrolys. Följaktligen förväntas inte en försämrad leverfunktion påverka farmakokinetiken hos agalsidas beta på ett kliniskt signifikant sätt. Eliminering via njurarna av agalsidas beta anses vara en mindre viktig eliminationsväg.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för Fabrazyme utvärderades dessutom i två pediatrika studier. I en av dessa studier behandlades 15 barn i åldern 8,5–16 år med en vikt på mellan 27,1 och 64,9 kg med 1.0 mg/kg varannan vecka. Vikten påverkade inte clearance för agalsidas beta i denna grupp. Elimineringen vid studiens början var 77 ml/min med en distributionsvolym vid steady-state (V_{ss}) på 2,6 l; halveringstiden var 55 min. Efter IgG-serokonversion minskade elimineringen till 35 ml/min, V_{ss} ökade till 5,4 l, och halveringstiden ökade till 240 min. Nettoeffekten av dessa förändringar efter serokonversion var en 2- till 3-faldig ökning av exponeringen baserat på AUC och C_{max} . Inga oväntade säkerhetsproblem uppstod hos patienter med en exponeringsökning efter serokonversion. I en annan studie med 30 pediatrika patienter med tillgängliga farmakokinetiska data i åldrarna 5 till 18 år, som behandlats med två lägre doseringsregimer på 0,5 mg/kg varannan vecka och 1,0 mg/kg var fjärde vecka, var clearance medelvärdet 4,6 respektive 2,3 ml/min/kg, medelvärdet av V_{ss} var 0,27 respektive 0,22 l/kg, och genomsnittlig halveringstid för eliminationen var mellan 88-107 minuter, respektive. Efter IgG-serokonversion var det ingen märkbar förändring i elimineringen (+24% och +6% respektive), medan V_{ss} var 1,8 och 2,2 gånger högre, med en nettoeffekt på en liten minskning i C_{max} (upp till -34% och -11 %, respektive) och ingen förändring av AUC (-19% och -6% respektive).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska studier avseende allmäntoxicitet och embryonal/fetal toxicitet, visade inte några särskilda risker för människa. Studier beträffande andra stadier i utvecklingen har inte utförts. Det finns ingen förväntad risk för genotoxicitet och karcinogenicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)
Natriumdivätefosfatmonohydrat (E 339)
Dinatriumfosfatheptahydrat (E 339)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel i samma infusion.

6.3 Hållbarhet

3 år

Beredda och utspädda lösningar

Från mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren för läkemedlet före administrering användarens ansvar.

Den rekonstituerade lösningen kan inte lagras utan ska spädas omedelbart. Den utspädda lösningen kan förvaras i upp till 24 timmar vid 2 °C – 8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter färdigberedning och utspädning av produkten finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Fabrazyme 35 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Fabrazyme 35 mg levereras i klara glasflaskor av typ I som rymmer 20 ml. Förseglingen består av en silikoniserad butylpropp och en aluminiumförsegling med ett snäpplock av plast.

Förpackningsstorlekar: 1, 5 och 10 flaskor per kartong.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Fabrazyme 5 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Fabrazyme 5 mg levereras i klara glasflaskor av typ I som rymmer 5 ml. Förseglingen består av en silikoniserad butylpropp och en aluminiumförsegling med ett snäpplock av plast.

Förpackningsstorlekar: 1, 5 och 10 flaskor per kartong.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning måste beredas med vatten för injektionsvätskor, spädas med natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning och sedan ges som intravenös infusion.
Aseptisk teknik ska användas.

Beräkna det antal flaskor som skall rekonstitueras baserat på patientens vikt och erforderligt antal flaskor ska tas ut ur kylskåpet så att de får rumstemperatur (ungefär 30 minuter). Varje Fabrazyme-flaska är avsedd för engångsbruk.

Rekonstitution

Fabrazyme 35 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje flaska med Fabrazyme 35 mg ska beredas med 7,2 ml vatten för injektionsvätskor. Undvik att tillsätta vattnet för häftigt till pulvret och att lösningen skummar genom att långsamt droppa vattnet för injektionsvätskor nedför flaskans insida och inte direkt på det frystorkade pulvret. Varje flaska ska rullas och lutas försiktigt. Flaskan ska inte vändas upp och ned på, snurras runt eller skakas.

Fabrazyme 5 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje flaska med Fabrazyme 5 mg ska beredas med 1,1 ml vatten för injektionsvätskor. Undvik att tillsätta vattnet för häftigt till pulvret och att lösningen skummar genom att långsamt droppa vattnet för injektionsvätskor nedför flaskans insida och inte direkt på det frystorkade pulvret. Varje flaska ska rullas och lutas försiktigt. Flaskan ska inte vändas upp och ned på, snurras runt eller skakas.

Den rekonstituerade lösningen innehåller 5 mg algasidas beta per ml, och ser ut som en klar, färglös lösning. Den beredda lösningens pH är ungefär 7,0. Före ytterligare spädning skall den beredda

lösningen i varje flaska granskas visuellt med avseende på främmande partiklar och missfärgning. Lösningen ska inte användas om främmande partiklar syns eller om lösningen är missfärgad.

Efter beredning skall flaskorna omedelbart spädas ytterligare för att minimera risken för att proteinpartiklar med tiden bildas.

Spädning

Fabrazyme 35 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Innan man tillsätter den beredda volym Fabrazyme som behövs för patientens dos bör man ur infusionspåsen ta bort motsvarande volym natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning.

Luftutrymmet i infusionspåsen ska avlägsnas för att minimera gränsytan mellan luft och vätska.

Dra långsamt upp 7,0 ml (motsvarar 35 mg) rekonstituerad lösning från varje beredd flaska upp till den totala volym som erfordras för patientens dos. Filternålar ska inte användas och skumbildning ska undvikas.

Den rekonstituerade lösningen ska sedan långsamt injiceras direkt ner i infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning (inte i något kvarvarande luftutrymme) till en slutkoncentration mellan 0,05 mg/ml och 0,7 mg/ml. Fastställ den totala volymen natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätska, lösning (mellan 50 och 500 ml) baserat på den individuella dosen. För doser som är lägre än 35 mg ska minst 50 ml användas, för doser på 35 till 70 mg ska minst 100 ml användas, för doser på 70 till 100 mg ska minst 250 ml användas och för doser som är större än 100 mg ska endast 500 ml användas. Infusionspåsen ska försiktigt vändas upp och ned eller masseras lätt för att blanda den utspädda lösningen. Kraftig skakning av infusionspåsen ska undvikas.

Fabrazyme 5 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska

Innan man tillsätter den beredda volym Fabrazyme som behövs för patientens dos bör man ur infusionspåsen ta bort motsvarande volym natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning.

Luftutrymmet i infusionspåsen ska avlägsnas för att minimera gränsytan mellan luft och vätska.

1,0 ml (motsvarar 5 mg) rekonstituerad lösning från varje beredd flaska upp till den totala volym som erfordras ska långsamt dras upp för patientens dos. Filternålar ska inte användas och skumbildning ska undvikas.

Den rekonstituerade lösningen ska sedan långsamt injiceras direkt ner i infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning (inte i något kvarvarande luftutrymme) till en slutkoncentration mellan 0,05 mg/ml och 0,7 mg/ml. Fastställ den totala volymen natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätska, lösning (mellan 50 och 500 ml) baserat på den individuella dosen. För doser som är lägre än 35 mg ska minst 50 ml användas, för doser på 35 till 70 mg ska minst 100 ml användas, för doser på 70 till 100 mg ska minst 250 ml användas och för doser som är större än 100 mg ska endast 500 ml användas. Infusionspåsen ska försiktigt vändas upp och ned eller masseras lätt för att blanda den utspädda lösningen. Kraftig skakning av infusionspåsen ska undvikas.

Administrering

Vi rekommenderar att man administrerar den utspädda lösningen genom ett ineliggande lågproteinbindande filter på 0,2 µm för att avlägsna eventuella proteinpartiklar, vilket inte kommer att resultera i någon förlust av agalsidas beta-aktivitet. Den initiala i.v. infusionshastigheten skall inte överstiga 0,25 mg/min (15 mg/timme). Infusionshastigheten kan sänkas vid uppkomst av infusionsrelaterade reaktioner.

När patientens tolerans är väl fastställd kan infusionshastigheten ökas i steg om 0,05 till 0,083 mg/min (steg om 3 till 5 mg/timme) under varje följande infusion. I kliniska prövningar med klassiska patienter ökades infusionshastigheten stegvis till dess en minsta infusionstid på 2 timmar uppnåddes. Detta kunde genomföras efter att patienten initialt fått 8 infusioner med 0,25 mg/min (15 mg/timme) utan några infusionsrelaterade reaktioner, ändring av infusionshastigheten eller avbrott i infusionen. En ytterligare minskning av infusionstiden till 1,5 timme tilläts för patienter som inte hade nya infusionsrelaterade reaktioner under de senaste 10 infusionerna eller inte rapporterade allvarliga biverkningar under de senaste 5 infusionerna. Efter varje ökning om 0,083 mg/min (~5 mg/timme) bibehölls infusionshastigheten under 3 på varandra följande infusioner. Efterföljande öknings av infusionshastigheten gjordes om patienten inte hade några nya infusionsrelaterade reaktioner, inte behövde ändra infusionshastigheten eller göra avbrott i infusionen.

Hos patienter som väger < 30 kg ska den maximala infusionshastigheten inte överstiga 0,25 mg/min (15 mg/timme).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi B.V., Paasheувelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/188/001

EU/1/01/188/002

EU/1/01/188/003

EU/1/01/188/004

EU/1/01/188/005

EU/1/01/188/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03/augusti/2001

Datum för den senaste förnyelsen: 28/juli/2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN
(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Genzyme Corporation
8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue
Framingham
MA 01701
United States

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för inlämning av periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c (7) i direktiv 2001/83/EG och eventuella efterföljande uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Fabrazyme används i hemmet inom varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om innehållet och formatet av utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter och andra aspekter av programmet med nationella behöriga myndigheter.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också säkerställa att i varje medlemsstat där Fabrazyme marknadsförs, att alla läkare och all sjukvårdspersonal som förväntas förskriva Fabrazyme erhåller följande utbildningspaket som innehåller guide för läkare och sjukvårdspersonal samt patient/vårdgivare.

Utbildningsprogram för läkare och sjukvårdspersonal:

Utbildningsprogrammet för läkare och sjukvårdspersonal innehåller följande information:

- Guide för läkare och sjukvårdspersonal
- Produktresumén

Guide för läkare och sjukvårdspersonal:

För att minimera risken för överkänslighetsreaktioner och medicineringsfel vid infusion i hemmet innehåller guide för läkare och sjukvårdspersonal följande viktiga säkerhetsinformation för att stödja läkare och sjukvårdspersonal (som förskriver och/eller administrerar Fabrazyme) vid hantering av patienter som får Fabrazyme i hemmet:

Information till läkare och sjukvårdspersonal som förskriver Fabrazyme:

- Information om risken för medicineringsfel som kan vara relaterad till användningen av Fabrazyme i hemmet,
- Kriterier för att fastställa lämplighet för infusion i hemmet,
- Användning av loggboken,
- Information om behovet av att tillhandahålla patientmaterial till alla patienter som får infusion av Fabrazyme i hemmet

Information för läkare och sjukvårdspersonal som administrerar Fabrazyme:

- Information om risken för medicineringsfel som kan vara relaterad till användningen av Fabrazyme i hemmet med fokus på de åtgärder som behövs för att förhindra medicineringsfel som kan uppstå i hemmet,
- Information om risken för överkänslighetsreaktioner inklusive tecken och symtom på överskänslighet och rekommenderade åtgärder när symtom uppstår,
- Användning av loggboken,
- Information om beredning och administrering av Fabrazyme-infusion,
- Utbildning i beredning och administrering av Fabrazyme-infusion (för patienter som ska självadministrera läkemedlet),
- Information om behovet av att tillhandahålla patientmaterial till alla patienter som får infusion i hemmet av Fabrazyme.

Utbildningsprogram för patienter:

Utbildningsprogrammet för patienter innehåller följande information:

- Patientguide
- Bipacksedel

Patientguide:

Patientguiden innehåller följande information:

- Information om risken för överkänslighetsreaktioner inklusive tecken och symtom på överskänslighet och rekommenderade åtgärder när symtom uppstår,
- Användning av loggboken
- Tydliga steg för steg instruktioner om beredning och administrering av läkemedlet (gäller endast för de som självadministrerar).

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE FÖRPACKNINGEN (1 FLASKA, 5 FLASKOR, 10 FLASKOR)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Fabrazyme 35 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
agalsidas beta

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje flaska med Fabrazyme innehåller en nominell mängd av 35 mg agalsidas beta. Efter rekonstitution med 7,2 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje flaska Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalsidas beta.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

mannitol (E 421)
natriumdivätefosfatmonohydrat (E 339)
dinatriumfosfatheptahydrat (E 339)
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 flaska pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
5 flaskor pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
10 flaskor pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C)

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

All oanvänd lösning skall kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/188/001 1 flaska pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
EU/1/01/188/002 5 flaskor pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
EU/1/01/188/003 10 flaskor pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fabrazyme 35 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Fabrazyme 35 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
agalsidas beta
Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE FÖRPACKNINGEN (1 FLASKA, 5 FLASKOR, 10 FLASKOR)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Fabrazyme 5 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
agalsidas beta

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje flaska Fabrazyme innehåller en nominell mängd av 5 mg agalsidas beta. Efter rekonstitution med 1,1 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje flaska Fabrazyme 5 mg/ml agalsidas beta.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

mannitol (E 421)
natriumdivätefosfatmonohydrat (E 339)
dinatriumfosfatheptahydrat (E 339)
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 flaska pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
5 flaskor pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
10 flaskor pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

All oanvänd lösning skall kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/188/004 1 flaska pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
EU/1/01/188/005 5 flaskor pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
EU/1/01/188/006 10 flaskor pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fabrazyme 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Fabrazyme 5 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
agalsidas beta
Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Fabrazyme 35 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. agalsidas beta

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Fabrazyme är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Fabrazyme
3. Hur du använder Fabrazyme
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Fabrazyme ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Fabrazyme är och vad det används för

Fabrazyme innehåller den aktiva substansen agalsidas beta och används som enzymsättningsbehandling vid Fabrys sjukdom, där enzymaktivitet av α -galaktosidas saknas eller är lägre än normalt. Om du lider av Fabrys sjukdom avlägsnas inte ett fettämne, som heter globotriaosylceramid (GL-3), från cellerna i din kropp och ansamlas i stället i dina organs blodkärlsväggar.

Fabrazyme är avsett som enzymsättningsbehandling under lång tid hos patienter där diagnos på Fabrys sjukdom är fastställd.

Fabrazyme är avsedd för vuxna, barn och ungdomar 8 år och äldre.

2. Vad du behöver veta innan du använder Fabrazyme

Använd inte Fabrazyme

- om du är allergisk mot agalsidas beta eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du använder Fabrazyme.

Om du behandlas med Fabrazyme kan du råka ut för infusionsrelaterade reaktioner. En infusionsrelaterad reaktion är en biverkning som uppträder under infusionen eller fram till infusionsdagens slut (se avsnitt 4). Om du får en sådan reaktion måste du **omedelbart kontakta läkare**. Du kan behöva ytterligare mediciner för att förhindra att en sådan reaktion uppstår.

Barn och ungdomar

Inga kliniska studier har utförts på barn 0 – 4 år. Riskerna och fördelarna med Fabrazyme hos barn i åldern 5 till 7 år har ännu inte fastställts och ingen dos kan därför rekommenderas för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Fabrazyme

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Tala om för läkare om du använder läkemedel som innehåller klorokin, amiodaron, benoquin eller gentamicin. Det finns en teoretisk risk för minskad agalsidas beta-aktivitet

Graviditet, amning och fertilitet

Det finns begränsad erfarenhet av användning av Fabrazyme hos gravida kvinnor. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Fabrazyme under graviditet. Fabrazyme utsöndras i bröstmjölk. Diskutera med din läkare om riskerna och nyttan med amning jämfört med att fortsätta med Fabrazymebehandlingen. Studier har inte utförts för att undersöka effekten av Fabrazyme på fertilitet.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr, sömnig, svimfärdig eller får svindel under eller kort efter administreringen av Fabrazyme (se avsnitt 4). Rådfråga läkare först.

Fabrazyme innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska d.v.s. är näst intill 'natriumfritt'.

3. Hur du använder Fabrazyme

Fabrazyme ges genom ett dropp i en ven (genom intravenös infusion). Det levereras som ett pulver som ska blandas med sterilt vatten innan det ges (se Information för läkare och sjukvårdspersonal i slutet av denna bipacksedel).

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Fabrazyme ges endast under övervakning av en läkare med erfarenhet av att behandla Fabrys sjukdom. Läkaren kan rekommendera att du kan behandlas i hemmet förutsatt att du uppfyller vissa kriterier. Kontakta läkaren om du vill få behandlingen i hemmet.

Den rekommenderade dosen Fabrazyme för vuxna är 1 mg/kg kroppsvikt, en gång varannan vecka. Inga förändringar av dosen är nödvändiga för patienter med njursjukdom.

Användning för barn och ungdomar

Den rekommenderade dosen Fabrazyme för barn och ungdomar 8 – 16 år är 1 mg/kg kroppsvikt, en gång varannan vecka. Inga förändringar i dosen är nödvändiga för patienter med njursjukdom.

Om du använt för stor mängd av Fabrazyme

Doser på upp till 3 mg/kg kroppsvikt har visat sig vara ofarliga.

Om du har glömt att använda Fabrazyme

Om du har missat en infusion med Fabrazyme ska du kontakta din doktor.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

I kliniska studier sågs biverkningar i huvudsak under det att patienterna fick medicinen eller kort därefter ("infusionsrelaterade reaktioner". Svåra livshotande allergiska reaktioner ("anafylaktiska reaktioner") har rapporterats hos vissa patienter. Om du upplever någon allvarlig biverkning ska du **omedelbart kontakta läkare**.

Mycket vanliga symptom (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) är bland annat frossa, feber, köldkänslor, illamående, kräkningar, huvudvärk och känselförnimmelser i huden som brännande eller stickande känsla. Läkaren kan besluta att sänka infusionshastigheten eller ge ytterligare läkemedel för att förhindra sådana reaktioner från att ske.

Lista över andra biverkningar:

Vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- | | | |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| • bröstsmärta | • sömnhet | • trötthet |
| • andningssvårigheter | • ökad hjärtrytm | • uppblossande rodnad |
| • blekhet | • buksmärta | • smärta |
| • klåda | • ryggsmärta | • trångghetskänsla i halsen |
| • onormal tårutsöndring | • hudutslag | • yrsel |
| • svaghetskänsla | • låg hjärtrytm | • hjärklappning |
| • tinnitus (öronsusningar) | • extrem trötthet | • minskad smärtekänslighet |
| • nästäppa | • svimningsattacker | • brännande känsla |
| • diarré | • hosta | • väsande andning |
| • rodnad | • obehag i buken | • nässelutslag |
| • muskelsmärta | • svullet ansikte | • smärta i armar och ben |
| | • ledsmärta | • inflammation i näsa och svalg |
| • höjt blodtryck | • sänkt blodtryck | • värmevallning |
| • plötslig svullnad av ansikte eller svalg | • obehag i bröstet | • värmekänsla |
| • ödem (svullnad) i armar och ben | • ansiktsödem | • hypertermi |
| • svindelkänsla | • förvärrad svårighet att andas | • ökad känslighet i munnen |
| • magbesvär | • muskelspänningar | • muskuloskeletal stelhet |
| • muskelkramp | | |

Mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|---|
| • darrning | • Klåda i ögonen | • låg hjärtrytm beroende på störningar i hjärtats retledningssystem |
| • röda ögon | • svullna öron | • ökad smärtekänslighet |
| • öronsmärta | • bronkospasm (kramp i luftvägarna) | • täppta övre luftvägar |
| • halsont | • rinnande näsa | • röda utslag |
| • snabb andning | • halsbränna | • (fläckig blårod) hudmissfärgning |
| • kliande utslag | • obehag från huden | • kalla armar och ben |
| • värme- och köldkänsla | • muskuloskeletal smärta | • blodkoagulering vid injektionsstället |
| • sväljsvårigheter | • rinit (inflammation i näsan) | • hudmissfärgning |
| • smärta vid infusionsstället | • influensaliknande sjukdom | • ödem (svullnad) |
| • reaktion på infusionsstället | • allmän sjukdomskänsla | |

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- sänkt syrenivå i blodet
- allvarlig inflammation i blodkärlen

För några patienter som inledde behandling med den rekommenderade dosen och som sedan fick en reducerad dos under en längre tid rapporterades några symtom för Fabrys sjukdom oftare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Fabrazyme ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnade flaskor

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C)

Beredda och utspädda lösningar

Den rekonstituerade lösningen kan inte lagras utan ska spädas omedelbart. Den utspädda lösningen kan förvaras i upp till 24 timmar vid 2 °C – 8 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Det aktiva innehållsämnet är agalsidas beta, en flaska innehåller 35 mg. Efter beredning innehåller varje flaska 5 mg agalsidas beta per ml.
- De övriga innehållsämnen är:
 - Mannitol (E 421)
 - Natriumdivätefosfatmonohydrat (E 339)
 - Dinatriumfosfatheptahydrat (E 339)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Fabrazyme levereras som ett vitt till benvitt pulver. Efter spädning är det en klar, färglös vätska, fri från främmande partiklar. Den färdigberedda lösningen måste spädas ytterligare. Förpackningsstorlekar: 1, 5 och 10 flaskor per kartong. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederländerna.

Tillverkare

Genzyme Ireland Limited IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi 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
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: 39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Polska
Sanofi 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
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Sverige

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning – rekonstitution, spädning och administrering

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, måste beredas med vatten för injektionsvätskor, spädas med natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning och sedan ges som intravenös infusion.

Från mikrobiologisk synpunkt, bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är lagringstid under användning och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar. Den rekonstituerade lösningen kan inte lagras och måste genast spädas. Det är bara den utspädda lösningen som kan förvaras i upp till 24 timmar vid 2°C till 8°C.

Använd aseptisk teknik

1. Antal flaskor som skall rekonstitueras ska beräknas baserat på patientens vikt och erforderligt antal flaskor ska tas ut ur kylskåpet så att de får rumstemperatur (ungefär 30 minuter). Fabrazymeflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

Rekonstitution

2. Varje flaska med Fabrazyme 35 mg ska beredas med 7,2 ml vatten för injektionsvätskor. Undvik att tillsätta vattnet för häftigt till pulvret och att lösningen skummar genom att långsamt droppa vattnet för injektionsvätskor nedför flaskans insida och inte direkt på det frystorkade pulvret. Varje flaska ska rullas och lutas försiktigt. Flaskan ska inte vändas upp och ned på, snurras runt eller skakas.
3. Den rekonstituerade lösningen innehåller 5 mg agalsidas beta per ml, och ser ut som en klar, färglös lösning. Den beredda lösningens pH är ungefär 7,0. Före ytterligare spädning skall den beredda lösningen i varje flaska granskas visuellt med avseende på främmande partiklar och missfärgning. Lösningen ska inte användas om främmande partiklar syns eller om lösningen är missfärgad.

4. Efter beredning skall flaskorna omedelbart spädas ytterligare för att minimera risken för att proteinpartiklar med tiden bildas.
5. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Spädning

6. Innan man tillsätter den rekonstituerade volym Fabrazyme som erfordras för patientens dos bör man ur infusionspåsen ta bort motsvarande volym natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning.
7. Luftutrymmet i infusionspåsen ska avlägsnas för att minimera gränsytan mellan luft och vätska.
8. Dra långsamt upp upp 7,0 ml (motsvarar 35 mg) rekonstituerad lösning från varje beredd flaska upp till den totala volym som erfordras för patientens dos. Filternålar ska inte användas och skumbildning ska undvikas.
9. Den rekonstituerade lösningen ska sedan långsamt injiceras direkt ner i infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning (inte i något kvarvarande luftutrymme) till en slutkoncentration på mellan 0,05 mg/ml och 0,7 mg/ml. Fastställ den totala volymen natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätska, lösning (mellan 50 och 500 ml) baserat på den individuella dosen. För doser som är lägre än 35 mg ska minst 50 ml användas, för doser som är på 35 till 70 mg ska minst 100 ml användas, för doser som är på 70 till 100 mg ska minst 250 ml användas och för doser som är större än 100 mg ska endast 500 ml användas. Infusionspåsen ska försiktigt vändas upp och ned eller masseras lätt för att blanda den utspädda lösningen. Kraftig skakning av infusionspåsen ska undvikas.

Administrering

10. Vi rekommenderar att man administrerar den utspädda lösningen genom ett ineliggande lågproteinbindande filter på 0,2 µm för att avlägsna eventuella partiklar, vilket inte kommer att resultera i någon förlust av agalsidas beta-aktivitet. Den intravenösa infusionshastigheten ska i början inte överstiga 0,25 mg/min (15 mg/timme). Infusionshastigheten kan sänkas vid uppkomst av infusionsrelaterade reaktioner.

När patientens tolerans är väl fastställd kan infusionshastigheten ökas i steg om 0,05 till 0,083 mg/min (steg om 3 till 5 mg/timme) under varje följande infusion. I kliniska prövningar med klassiska patienter ökades infusionshastigheten stegvis till dess en minsta infusionstid på 2 timmar uppnåddes. Detta kunde genomföras efter att patienten initialt fått 8 infusioner med 0,25 mg/min (15 mg/timme) utan några infusionsrelaterade reaktioner, ändring av infusionshastigheten eller avbrott i infusionen. En ytterligare minskning av infusionstiden till 1,5 timme tilläts för patienter som inte hade nya infusionsrelaterade reaktioner under de senaste 10 infusionerna eller inte rapporterade allvarliga biverkningar under de senaste 5 infusionerna. Efter varje ökning om 0,083 mg/min (~5 mg/timme) bibehölls infusionshastigheten under 3 på varandra följande infusioner. Efterföljande öknings av infusionshastigheten gjordes om patienten inte hade några nya infusionsrelaterade reaktioner, inte behövde ändra infusionshastigheten eller göra avbrott i infusionen.

Hos patienter som väger < 30 kg ska den maximala infusionshastigheten inte överstiga 0,25 mg/min (15 mg/timme).

Bipacksedel: Information till användaren

Fabrazyme 5 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. agalsidas beta

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Fabrazyme är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Fabrazyme
3. Hur du använder Fabrazyme
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Fabrazyme ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Fabrazyme är och vad det används för

Fabrazyme innehåller den aktiva substansen agalsidas beta och används som enzymsättningsbehandling vid Fabrys sjukdom, där enzymaktivitet av α -galaktosidas saknas eller är lägre än normalt. Om du lider av Fabrys sjukdom avlägsnas inte ett fettämne, som heter globotriaosylceramid (GL-3), från cellerna i din kropp och ansamlas i stället i dina organs blodkärlsväggar.

Fabrazyme är avsett som enzymsättningsbehandling under lång tid hos patienter där diagnos på Fabrys sjukdom är fastställd.

Fabrazyme är avsedd för vuxna, barn och ungdomar 8 år och äldre.

2. Vad du behöver veta innan du använder Fabrazyme

Använd inte Fabrazyme

- om du är allergisk mot agalsidas beta eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du använder Fabrazyme.

Om du behandlas med Fabrazyme kan du råka ut för infusionsrelaterade reaktioner. En infusionsrelaterad reaktion är en biverkning som uppträder under infusionen eller fram till infusionsdagens slut (se avsnitt 4). Om du får en sådan reaktion måste du **omedelbart kontakta läkare**. Du kan behöva ytterligare mediciner för att förhindra att en sådan reaktion.

Barn och ungdomar

Inga kliniska studier har utförts på barn 0 – 4 år. Riskerna och fördelarna med Fabrazyme hos barn i åldern 5 till 7 år har ännu inte fastställts och ingen dos kan därför rekommenderas för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Fabrazyme

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Tala om för läkare om du använder läkemedel som innehåller klorokin, amiodaron, benoquin eller gentamicin. Det finns en teoretisk risk för minskad agalsidas beta-aktivitet

Graviditet, amning och fertilitet

Det finns begränsad erfarenhet av användning av Fabrazyme hos gravida kvinnor. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Fabrazyme under graviditet. Fabrazyme utsöndras i bröstmjölk. Diskutera med din läkare om riskerna och nyttan med amning jämfört med att fortsätta med Fabrazymebehandlingen. Studier har inte utförts för att undersöka effekten av Fabrazyme på fertilitet.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr, sömning, svimfärdig eller får svindel under eller kort efter administreringen av Fabrazyme (se avsnitt 4). Rådfråga läkare först.

Fabrazyme innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska d.v.s. är näst intill 'natriumfritt'.

3. Hur du använder Fabrazyme

Fabrazyme ges genom ett dropp i en ven (genom intravenös infusion). Det levereras som ett pulver som ska blandas med sterilt vatten innan det ges (se Information för läkare och sjukvårdspersonal i slutet av denna bipacksedel).

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Fabrazyme ges endast under övervakning av en läkare med erfarenhet av att behandla Fabrys sjukdom. Läkaren kan rekommendera att du kan behandlas i hemmet förutsatt att du uppfyller vissa kriterier. Kontakta läkaren om du vill få behandlingen i hemmet.

Den rekommenderade dosen Fabrazyme för vuxna är 1 mg/kg kroppsvikt, en gång varannan vecka. Inga förändringar av dosen är nödvändiga för patienter med njursjukdom.

Användning för barn och ungdomar

Den rekommenderade dosen Fabrazyme för barn och ungdomar 8 – 16 år är 1 mg/kg kroppsvikt, en gång varannan vecka. Inga förändringar i dosen är nödvändiga för patienter med njursjukdom.

Om du använt för stor mängd av Fabrazyme

Doser på upp till 3 mg/kg kroppsvikt har visat sig vara ofarliga.

Om du har glömt att använda Fabrazyme

Om du har missat en infusion med Fabrazyme ska du kontakta din doktor.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

I kliniska studier sågs biverkningar i huvudsak under det att patienterna fick medicinen eller kort därefter ("infusionsrelaterade reaktioner". Svåra livshotande allergiska reaktioner ("anafylaktiska reaktioner") har rapporterats hos vissa patienter. Om du upplever någon allvarlig biverkning ska du **omedelbart kontakta läkare**.

Mycket vanliga symptom (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) är bland annat frossa, feber, köldkänslor, illamående, kräkningar, huvudvärk och känselörnimmelser i huden som brännade eller stickande känsla. Läkaren kan besluta att sänka infusionshastigheten eller ge ytterligare läkemedel för att förhindra sådana reaktioner från att ske.

Lista över andra biverkningar:

Vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- | | | |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| • bröstsmärta | • sömnighet | • trötthet |
| • andningssvårigheter | • ökad hjärtrytm | • uppblossande rodnad |
| • blekhet | • buksmärt | • smärta |
| • klåda | • ryggsmärta | • trångghetskänsla i halsen |
| • onormal tårutsöndring | • hudutslag | • yrsel |
| • svaghetskänsla | • låg hjärtrytm | • hjärklappning |
| • tinnitus (öronsusningar) | • extrem trötthet | • minskad smärkänslighet |
| • nästäppa | • svimningsattacker | • brännande känsla |
| • diarré | • hosta | • väsande andning |
| • rodnad | • obehag i buken | • nässelutslag |
| • muskelsmärt | • svullet ansikte | • smärta i armar och ben |
| | • ledsmärta | • inflammation i näsa och svalg |
| • höjt blodtryck | • sänkt blodtryck | • värmevallning |
| • plötslig svullnad av ansikte eller svalg | • obehag i bröstet | • värmekänsla |
| • ödem (svullnad) i armar och ben | • ansiktsödem | • hypertermi |
| • svindelkänsla | • förvärrad svårighet att andas | • ökad känslighet i munnen |
| • magbesvär | • muskelspänningar | • muskuloskeletal stelhet |
| • muskelkramp | | |

Mindre vanlig (kan förekomma upp till 1 av 100 användare):

- | | | |
|--------------------------------|------------------------------------|---|
| • darrning | • Klåda i ögonen | • låg hjärtrytm beroende på störningar i hjärtats retledningssystem |
| • röda ögon | • svullna öron | • ökad smärkänslighet |
| • öronsmärta | • bronkospasm (kramp i lufttrören) | • täppta övre luftvägar |
| • halsont | • rinnande näsa | • röda utslag |
| • snabb andning | • halsbränna | • (fläckig blårod) hudmissfärgning |
| • kliande utslag | • obehag från huden | • kalla armar och ben |
| • värme- och köldkänsla | • muskuloskeletal smärta | • blodkoagulering vid injektionsstället |
| • sväljsvårigheter | • rinit (inflammation i näsan) | • hudmissfärgning |
| • smärta vid infusionsstället | • influensaliknande sjukdom | • ödem (svullnad) |
| • reaktion på infusionsstället | • allmän sjukdomskänsla | |

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- sänkt syrenivå i blodet
- allvarlig inflammation i blodkärlen

För några patienter som inledde behandling med den rekommenderade dosen och som sedan fick en reducerad dos under en längre tid rapporterades några symtom för Fabrys sjukdom oftare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Fabrazyme ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnade flaskor

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C)

Beredda och utspädda lösningar

Den rekonstituerade lösningen kan inte lagras utan ska spädas omedelbart. Den utspädda lösningen kan förvaras i upp till 24 timmar vid 2 °C – 8 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Det aktiva innehållsämnet är agalsidas beta, en flaska innehåller 5 mg. Efter beredning innehåller varje flaska 5 mg agalsidas beta per ml.
- De övriga innehållsämnen är:
 - Mannitol (E 421)
 - Natriumdivätefosfatmonohydrat (E 339)
 - Dinatriumfosfatheptahydrat (E 339)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Fabrazyme levereras som ett vitt till benvitt pulver. Efter spädning är det en klar, färglös vätska, fri från främmande partiklar. Den färdigberedda lösningen måste spädas ytterligare. Förpackningsstorlekar: 1, 5 och 10 flaskor per kartong. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Sanofi B.V., Paasheувelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederländerna.

Tillverkare

Genzyme Ireland Limited IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi 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
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: 39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Polska
Sanofi 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
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Sverige

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning – rekonstitution, spädning och administrering

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, måste beredas med vatten för injektionsvätskor, spädas med natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning och sedan ges som intravenös infusion.

Från mikrobiologisk synpunkt, bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är lagringstid under användning och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar. Den rekonstituerade lösningen kan inte lagras och måste genast spädas. Det är bara den utspädda lösningen som kan förvaras i upp till 24 timmar vid 2°C till 8°C.

Använd aseptisk teknik

1. Beräkna det antal flaskor som skall rekonstitueras baserat på patientens vikt och ta ut erforderligt antal flaskor ur kylskåpet så att de får rumstemperatur (ungefär 30 minuter). Fabrazyme-flaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

Rekonstitution

2. Varje flaska med Fabrazyme 5 mg ska beredas med 1,1 ml vatten för injektionsvätskor. Undvik att tillsätta vattnet för häftigt till pulvret och att lösningen skummar genom att långsamt droppa vattnet för injektionsvätskor nedför flaskans insida och inte direkt på det frystorkade pulvret. Varje flaska skarullas och lutas försiktigt. Flaskan ska inte vändas upp och ned på, snurras runt eller skakas.
3. Den rekonstituerade lösningen innehåller 5 mg agalsidas beta per ml, och ser ut som en klar, färglös lösning. Den beredda lösningens pH är ungefär 7,0. Före ytterligare spädning skall den beredda lösningen i varje flaska granskas visuellt med avseende på främmande partiklar och missfärgning. Lösningen ska inte användas om främmande partiklar syns eller om lösningen är missfärgad.

4. Efter beredning skall flaskorna omedelbart spädas ytterligare för att minimera risken för att proteinpartiklar med tiden bildas.
5. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Spädning

6. Innan man tillsätter den rekonstituerade volym Fabrazyme som erfordras för patientens dos bör man ur infusionspåsen ta bort motsvarande volym natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning.
7. Luftutrymmet i infusionspåsen ska avlägsnas för att minimera gränsytan mellan luft och vätska.
8. 1,0 ml (motsvarar 5 mg) rekonstituerad lösning från varje beredd flaska upp till den totala volym som erfordras ska långsamt dras upp för patientens dos. Filternålar ska inte användas och skumbildning ska undvikas.
9. Den rekonstituerade lösningen ska sedan långsamt injiceras direkt ner i infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning (inte i något kvarvarande luftutrymme) till en slutkoncentration på mellan 0,05 mg/ml och 0,7 mg/ml. Fastställ den totala volymen natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätska, lösning (mellan 50 och 500 ml) baserat på den individuella dosen. För doser som är lägre än 35 mg ska minst 50 ml användas, för doser som är på 35 till 70 mg ska minst 100 ml användas, för doser som är på 70 till 100 mg ska minst 250 ml användas och för doser som är större än 100 mg ska endast 500 ml användas. Infusionspåsen ska försiktigt vändas upp och ned eller masseras lätt för att blanda den utspädda lösningen. Kraftig skakning av infusionspåsen ska undvikas.

Administrering

10. Vi rekommenderar att man administrerar den utspädda lösningen genom ett ineliggande lågproteinbindande filter på 0,2 µm för att avlägsna eventuella partiklar, vilket inte kommer att resultera i någon förlust av agalsidas beta-aktivitet. Den intravenösa infusionshastigheten ska i början inte överstiga 0,25 mg/min (15 mg/timme). Infusionshastigheten kan sänkas vid uppkomst av infusionsrelaterade reaktioner.

När patientens tolerans är väl fastställd kan infusionshastigheten ökas i steg om 0,05 till 0,083 mg/min (steg om 3 till 5 mg/timme) under varje följande infusion. I kliniska prövningar med klassiska patienter ökades infusionshastigheten stegvis till dess en minsta infusionstid på 2 timmar uppnåddes. Detta kunde genomföras efter att patienten initialt fått 8 infusioner med 0,25 mg/min (15 mg/timme) utan några infusionsrelaterade reaktioner, ändring av infusionshastigheten eller avbrott i infusionen. En ytterligare minskning av infusionstiden till 1,5 timme tilläts för patienter som inte hade nya infusionsrelaterade reaktioner under de senaste 10 infusionerna eller inte rapporterade allvarliga biverkningar under de senaste 5 infusionerna. Efter varje ökning om 0,083 mg/min (~5 mg/timme) bibehölls infusionshastigheten under 3 på varandra följande infusioner. Efterföljande öknings av infusionshastigheten gjordes om patienten inte hade några nya infusionsrelaterade reaktioner, inte behövde ändra infusionshastigheten eller göra avbrott i infusionen.

Hos patienter som väger < 30 kg ska den maximala infusionshastigheten inte överstiga 0,25 mg/min (15 mg/timme).