

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche Fabrazyme enthält einen Sollgehalt von 35 mg Agalsidase beta. Nach der Rekonstitution mit 7,2 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) Agalsidase beta. Die rekonstituierte Lösung muss weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche Fabrazyme enthält einen Sollgehalt von 5 mg Agalsidase beta. Nach der Rekonstitution mit 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche Fabrazyme 5 mg/ml Agalsidase beta. Die rekonstituierte Lösung muss weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Agalsidase beta ist eine rekombinante Form der humanen α -Galaktosidase A, die mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellkulturen der Eierstöcke des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Die Aminosäuresequenz der rekombinanten Form und die für die Codierung erforderliche Nukleotidsequenz sind mit der natürlichen Form der α -Galaktosidase A identisch.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weißes bis cremefarbenes Lyophilisat oder Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fabrazyme ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt.

Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Fabrazyme muss von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung mit der Versorgung von Patienten mit Morbus Fabry oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Erhaltungsdosis für Fabrazyme liegt bei 1 mg/kg Körpergewicht bei Anwendung einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion.

Die Infusion im häuslichen Umfeld kann bei Patienten, die eine gute Verträglichkeit der Fabrazyme-Infusionen zeigen, in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung über eine Heiminfusion darf nur nach Evaluierung und Empfehlung durch den behandelnden Arzt getroffen werden. Bei Nebenwirkungen während der Heiminfusion muss die **Infusion sofort abgebrochen** und eine medizinische Fachkraft zu Rate gezogen werden. Weitere Infusionen sollten u. U. in einem klinischen Umfeld erfolgen. Dosierung und Infusionsrate sollten bei der Heiminfusion nicht bzw. nur unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal verändert werden.

Spezielle Populationen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Für Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Studien an Patienten mit Leberinsuffizienz wurden nicht durchgeführt.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fabrazyme bei Patienten über 65 Jahre wurde noch nicht belegt. Daher kann zurzeit für diese Patienten kein Dosisschema empfohlen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fabrazyme bei Kindern im Alter von 0 bis 7 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung für Kinder von 5 bis 7 Jahren kann jedoch nicht gegeben werden. Es liegen keine Daten für Kinder zwischen 0 und 4 Jahren vor. Bei Kindern im Alter von 8 bis 16 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit einem Gewicht von < 30 kg sollte die maximale Infusionsrate unverändert bei 0,25 mg/min (15 mg/h) bleiben.

Art der Anwendung

Fabrazyme ist als intravenöse (i.v.) Infusion anzuwenden.

Die initiale i.v. Infusionsrate sollte nicht mehr als 0,25 mg/min (15 mg/Stunde) betragen. Beim Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen kann die Infusionsrate verringert werden.

Ist die Verträglichkeit bei einem Patienten ausreichend gesichert, kann die Infusionsrate bei jeder darauffolgenden Infusion in Schritten von 0,05 bis 0,083 mg/min (in Schritten von 3 bis 5 mg/h) erhöht werden. In klinischen Studien mit klassischen Patienten wurde die Infusionsrate schrittweise erhöht, bis die Infusion mindestens 2 Stunden dauerte. Dies wurde nach 8 initialen Infusionen mit 0,25 mg/min (15 mg/h) erreicht, ohne dass infusionsbedingte Reaktionen auftraten oder eine Änderung der Infusionsrate oder Unterbrechung der Infusion erforderlich war. Eine weitere Verkürzung der Infusionsdauer auf 1,5 Stunden war möglich bei Patienten, bei denen während der letzten 10 Infusionen keine neuen infusionsbedingten Reaktionen oder während der letzten 5 Infusionen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Jede Erhöhung um 0,083 mg/min (~5 mg/h) wurde für die nächsten 3 Infusionen beibehalten, sofern keine neuen infusionsbedingten Reaktionen auftraten oder eine Änderung der Infusionsrate oder Unterbrechung der Infusion erforderlich war, bevor eine weitere Erhöhung erfolgte.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immunogenität

Da es sich bei der Agalsidase beta (r-hαGAL) um ein rekombinantes Protein handelt, ist bei Patienten mit geringer oder keiner enzymatischen Restaktivität von einer IgG-Antikörperentwicklung auszugehen. Die Mehrzahl der Patienten entwickelten IgG-Antikörper gegen r-hαGAL, typischerweise innerhalb von 3 Monaten nach der ersten Infusion von Fabrazyme. Im Laufe der Zeit ergab sich bei der Mehrzahl der seropositiven Patienten in klinischen Untersuchungen entweder ein Rückgang des Titers (bezogen auf eine ≥ 4 -fache Verringerung des Titers des Spitzenwertes bis zur letzten Messung) (40% der Patienten) oder eine Tolerierung (keine nachweisbaren Antikörper, bestätigt durch 2 aufeinanderfolgende Radioimmunpräzipitationstests (RIP-Tests)) (14% der Patienten), oder die Patienten entwickelten ein Plateau (35% der Patienten).

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten mit Antikörpern gegen r-hαGAL ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens infusionsbedingter Reaktionen erhöht. Infusionsbedingte Reaktionen sind alle am Tag der Infusion auftretende, damit zusammenhängende Nebenwirkungen. Diese Patienten müssen bei einer erneuten Anwendung von Agalsidase beta mit besonderer Vorsicht behandelt werden (vgl. Abschnitt 4.8). Der Antikörperstatus ist regelmäßig zu überwachen.

In klinischen Studien trat bei siebenundsechzig Prozent (67%) der Patienten mindestens eine infusionsbedingte Reaktion auf (vgl. Abschnitt 4.8). Die Häufigkeit der infusionsbedingten Reaktionen war im Laufe der Zeit rückläufig. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Agalsidase beta in klinischen Studien leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen auftraten, haben die Therapie nach einer Verringerung der Infusionsrate ($\sim 0,15$ mg/min; 10 mg/Std.) und/oder nach Vorbehandlung mit Antihistaminika, Paracetamol, Ibuprofen und/oder Kortikosteroiden fortgesetzt.

Überempfindlichkeit

Wie bei jedem intravenösen Protein-Arzneimittel sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich.

Bei einer kleinen Anzahl Patienten sind Reaktionen aufgetreten, die auf Überempfindlichkeit vom Soforttyp (Typ I) schließen lassen. Bei Auftreten schwerer allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen muss die Verabreichung von Fabrazyme sofort abgesetzt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Dabei sind die aktuellen medizinischen Standards für eine Notfallbehandlung zu beachten. Fabrazyme wurde allen 6 Patienten, die positiv auf IgE-Antikörper getestet wurden oder bei denen der Hauttest auf Fabrazyme positiv war, im Rahmen einer klinischen Studie vorsichtig erneut verabreicht. In dieser Studie erfolgte die erste Rechallenge-Verabreichung in einer niedrigen Dosis und mit einer niedrigen Infusionsrate ($\frac{1}{2}$ der empfohlenen Erhaltungsdosis bei $\frac{1}{25}$ der anfänglich empfohlenen Standardrate). Wenn ein Patient die Infusion toleriert, kann die Dosis erhöht werden, um die empfohlene Erhaltungsdosis von 1 mg/kg Körpergewicht zu erreichen, und die Infusionsrate kann durch langsame Titration nach oben, je nach Verträglichkeit, erhöht werden.

Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung

Die Wirkung der Behandlung mit Fabrazyme auf die Nierenfunktion kann bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenschädigung eingeschränkt sein.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wurden keine Stoffwechselstudien *in vitro* durchgeführt. Aufgrund seiner Verstoffwechslung sind für Agalsidase beta Cytochrom P450 vermittelte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich.

Da theoretisch das Risiko einer Hemmung der intrazellulären α -Galaktosidase-A-Aktivität besteht, sollte Fabrazyme nicht zusammen mit Chloroquin, Amiodaron, Benoquin oder Gentamicin verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Agalsidase beta bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen sollte vorzugsweise eine Anwendung von Fabrazyme während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Agalsidase beta wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Auswirkungen von Agalsidase beta auf Neugeborene/Kinder sind nicht bekannt. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Fabrazyme verzichtet werden soll oder die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der möglichen Wirkungen von Fabrazyme auf die Fertilität durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fabrazyme kann am Tag der Verabreichung geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da Benommenheit, Somnolenz, Vertigo und Synkopen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Da es sich bei der Agalsidase beta (r-hαGAL) um ein rekombinantes Protein handelt, ist bei Patienten mit geringer oder keiner enzymatischen Restaktivität von der Entwicklung von IgG-Antikörpern auszugehen. Bei Patienten mit Antikörpern gegen r-hαGAL besteht eine größere Wahrscheinlichkeit von infusionsbedingten Reaktionen (IARs). Bei wenigen Patienten wurden Reaktionen festgestellt, die auf eine allergische Sofortreaktion (Typ I) schließen lassen (siehe Abschnitt 4.4).

Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen gehören Schüttelfrost, Fieber, Kältegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Parästhesie. Siebenundsechzig Prozent (67%) der Patienten hatten zumindest eine infusionsbedingte Reaktion. Nach Einführung des Arzneimittels wurden anaphylaktoide Reaktionen berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Fabrazyme aus klinischen Studien bei insgesamt 168 Patienten (154 Männer und 14 Frauen) berichtet wurden, die mindestens eine Infusion Fabrazyme mit der empfohlenen Erhaltungsdosis von 1 mg/kg Körpergewicht maximal 5 Jahre lang, einmal alle zwei Wochen, erhalten haben, sind in der folgenden Tabelle nach Organsystemklasse und Häufigkeit (sehr häufig $\geq 1/10$, häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$ und gelegentlich $\geq 1/1.000$, $< 1/100$) aufgeführt. Das Auftreten einer Nebenwirkung bei einem einzigen Patienten ist angesichts der relativ kleinen Zahl der behandelten Patienten als gelegentlich definiert. Die ausschließlich im Verlauf des Post-Marketing-Zeitraums berichteten Nebenwirkungen werden ebenso in der untenstehenden Tabelle in einer als Häufigkeit „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) eingestuften Kategorie aufgeführt. Die Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Inzidenz von Nebenwirkungen bei Behandlung mit Fabrazyme

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	---	Nasopharyngitis	Rhinitis	---
Erkrankungen des Immun- systems	---	---	---	Anaphylaktoide Reaktion
Erkrankungen des Nerven- systems	Kopfschmer- zen, Parästhesie	Benommenheit, Somnolenz, Hypoästhesie, brennendes Gefühl, Lethargie, Synkope	Hyperästhesie, Tremor	---
Augenerkran- kungen	---	Verstärkte Tränenbildung	Augenpruritus, okulare Hyperämie	---
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	---	Tinnitus, Vertigo	Aurikular- schwellung, Ohrenschmerzen	---
Herzerkran- kungen	---	Tachykardie, Herzklopfen, Bradykardie	Sinusbradykardie	---
Gefäßerkran- kungen	---	Rötung des Gesichts, Hypertonie, Blässe, Hypotonie, Hitzewallungen	Peripheres Kälte- gefühl	---

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	---	Dyspnoe, verstopfte Nase, Engegefühl im Hals, pfeifender Husten, verstärkte Dyspnoe	Bronchospasmus, Pharyngolaryngeal-schmerzen, Rhinorrhoe, Tachypnoe, Verengung der oberen Atemwege	Hypoxie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen, Schmerzen im oberen Bauchraum, Bauchbeschwerden, Magenbeschwerden, orale Hypoästhesie, Diarrhö	Dyspepsie, Dysphagie	---
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	---	Pruritus, Nesselsucht, Ausschlag, Erythem, generalisierter Pruritus, angioneurotisches Ödem, Gesichtsschwellung, makulopapulöser Ausschlag	Levido reticularis, erythematöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag, Pigmentierungsstörung der Haut, Hautbeschwerden	Leukozytoklastische Vas-kulitis
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	---	Gliederschmerzen, Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Arthralgie, Muskelanspannungen, Skelettmuskelsteifheit	Skelettmuskelschmerzen	---
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schüttelfrost, Fieber, Kältegefühl	Müdigkeit, Brustbeschwerden, Hitzegefühl, Ödem der Gliedmaßen, Schmerzen, Asthenie, Brustschmerzen, Gesichtsoedem, Hyperthermie	Hitze- und Kältegefühl, grippeähnliche Erkrankungen, Schmerzen am Verabreichungsort, Reaktionen am Verabreichungsort, Thrombose am Verabreichungsort, Unwohlsein, Ödem	---
Untersuchungen	---	---	---	Verminderte Sauerstoffsättigung
<p>Zum Zwecke dieser Tabelle ist $\geq 1\%$ definiert als Reaktionen, die bei 2 oder mehreren Patienten auftreten. Die Terminologie der Nebenwirkungen basiert auf dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).</p>				

Beschreibung einer Auswahl von Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen bestanden meist aus Fieber und Schüttelfrost. Weitere Symptome umfassten leichte oder mittelschwere Dyspnoe, Hypoxie (verminderte Sauerstoffsättigung), Engegefühl im Hals, Beschwerden in der Brustgegend, Gesichtsrötung, Juckreiz, Nesselsucht, Gesichtsoedem, angioneurotisches Ödem, Rhinitis, Bronchospasmus, Tachypnoe, pfeifendes Atmen, erhöhter Blutdruck, niedriger Blutdruck, Tachykardie, Herzklopfen, Bauchschmerzen, Übelkeit,

Erbrechen, infusionsbedingte Schmerzen einschließlich Gliederschmerzen, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen.

Die infusionsbedingten Reaktionen konnten durch eine Reduktion der Infusionsrate und die Verabreichung von nicht-steroidalen Antiphlogistika, Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden behandelt werden. Siebenundsechzig Prozent (67%) der Patienten entwickelten mindestens eine infusionsbedingte Reaktion. Die Häufigkeit dieser Reaktionen war mit der Zeit rückläufig. Die Mehrheit dieser Reaktionen kann auf die Bildung von IgG-Antikörpern und/oder Komplementaktivierung zurückgeführt werden. Bei einer begrenzten Patientenzahl wurden IgE-Antikörper nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Eingeschränkte Daten aus klinischen Studien lassen den Schluss zu, dass das Verträglichkeitsprofil einer Behandlung mit Fabrazyme bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 7 Jahren, die entweder mit 0,5 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen oder mit 1,0 mg/kg Körpergewicht alle vier Wochen behandelt wurden, vergleichbar ist mit dem von Patienten (im Alter über 7 Jahre), die mit 1,0 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 3 mg/kg Körpergewicht verabreicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme. ATC-Code: A16AB04.

Morbus Fabry

Morbus Fabry ist eine erblich bedingte, heterogene und multisystemische progressive Erkrankung, die sowohl bei Männern als auch bei Frauen auftreten kann. Sie ist gekennzeichnet durch ein Defizit an α -Galaktosidase. Eine reduzierte oder nicht vorhandene α -Galaktosidase-Aktivität führt zu einer Zunahme der Konzentration von GL-3 und dessen löslicher Form Lyso-GL-3 im Plasma sowie zu einer Akkumulation von GL-3 in den Lysosomen vieler Zelltypen, einschließlich Endothel- und Parenchymzellen. Letztendlich führt sie zu lebensbedrohlichen klinischen Verschlechterungen durch renale, kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen.

Wirkmechanismus

Mithilfe der Enzymersatztherapie soll die enzymatische Aktivität auf ein solches Maß wiederhergestellt werden, dass das akkumulierte Substrat in Organewebe abgebaut wird; damit soll die progressive Abnahme der Funktion dieser Organe vor Eintritt einer irreversiblen Schädigung verhindert, stabilisiert oder umgekehrt werden.

Nach intravenöser Infusion wird Agalsidase beta schnell aus dem Kreislauf eliminiert und vom Gefäßendothel und den Parenchymzellen in die Lysosomen aufgenommen, vermutlich durch Mannose-6-Phosphat, Mannose und Asialoglykoprotein-Rezeptoren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fabrazyme wurde in zwei Studien mit Kindern, in einer Dosisfindungsstudie, in zwei placebokontrollierten Doppelblindstudien, in einer offenen Verlängerungsstudie an männlichen und weiblichen Patienten sowie in veröffentlichter wissenschaftlicher Literatur untersucht.

In der Dosisfindungsstudie wurden die Auswirkungen der Gabe von 0,3, 1,0 und 3,0 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen und von 1,0 und 3,0 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Tage beurteilt. Unter der Therapie mit allen geprüften Dosen wurde eine Verringerung von GL-3 in Nieren, Herz, Haut und Plasma beobachtet. Aus dem Plasma wurde GL-3 in dosisabhängiger Weise entfernt, aber bei einer Dosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht war die Clearance weniger konsistent. Darüber hinaus waren auch die infusionsbedingten Reaktionen dosisabhängig.

In der ersten placebokontrollierten klinischen Studie mit 58 an Morbus Fabry erkrankten Patienten mit klassischem Phänotyp (56 Männer und 2 Frauen) wurde Fabrazyme nach 20 Behandlungswochen GL-3 effektiv aus dem vaskulären Endothel der Nieren entfernt. Diese GL-3-Clearance wurde bei 69% (20/29) der mit Fabrazyme behandelten Patienten erreicht, jedoch bei keinem der Placebo-Patienten ($p < 0,001$). Das Resultat wurde weiter gestützt durch eine im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$) statistisch signifikante Abnahme der GL-3-Einschlüsse sowohl bei kombinierter Auswertung von Nieren, Herz und Haut als auch bei Auswertung der einzelnen Organbefunde von Patienten, die mit Agalsidase beta behandelt wurden. In der offenen Verlängerung dieser Studie ergab sich eine anhaltende Clearance von GL-3 aus dem vaskulären Nierenendothel bei Behandlung mit Agalsidase beta. Dies war der Fall bei 47 der 49 Patienten (96%), über die nach 6 Monaten Daten vorlagen, sowie bei 8 der 8 Patienten (100%), über die am Ende der Studie (Behandlungsdauer insgesamt bis zu 5 Jahren) Daten vorlagen. Eine GL-3-Clearance wurde auch in mehreren anderen Zelltypen der Niere erreicht. Der GL-3-Plasmaspiegel normalisierte sich während der Behandlung schnell und blieb im Laufe der 5 Jahre normal.

Die Nierenfunktion, gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate und anhand des Serumkreatininspiegels sowie Proteinurie, blieb bei der Mehrzahl der Patienten stabil. Die Wirkung der Behandlung von Fabrazyme auf die Nierenfunktion war bei manchen Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung allerdings begrenzt.

Obgleich keine spezifische Studie zur Untersuchung der Wirkung auf die neurologischen Anzeichen und Symptome durchgeführt worden ist, weisen die Ergebnisse außerdem darauf hin, dass sich die Schmerzbelastung der Patienten bei einer Enzymsubstitutionstherapie verringert und die Lebensqualität erhöht.

In einer weiteren placebokontrollierten Doppelblindstudie an 82 an Morbus Fabry erkrankten Patienten mit klassischem Phänotyp (72 Männer und 10 Frauen) sollte festgestellt werden, ob Fabrazyme die Rate für das Auftreten von renalen, kardialen oder zerebrovaskulären Ereignissen oder Tod verringern würde. Die Rate für klinische Ereignisse war bei den mit Fabrazyme behandelten Patienten signifikant niedriger als bei den Patienten, die Placebo erhielten (Risikosenkung = 53% Intent-to-Treat-Population ($p=0,0577$); Risikosenkung = 61%, Per-Protokoll-Population ($p=0,0341$)). Dieses Ergebnis war bei renalen, kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen gleichbleibend.

In zwei großen Beobachtungsstudien wurde eine Gruppe von Patienten ($n=89$ bis 105) beobachtet, die die empfohlene Erhaltungsdosis Fabrazyme (1,0 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen) erhielten oder eine reduzierte Dosis Fabrazyme (0,3-0,5 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen), gefolgt von einer Umstellung auf Agalsidase alfa (0,2 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen), oder die direkt auf Agalsidase alfa (0,2 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen) umgestellt wurden. Aufgrund des Designs dieser multizentrischen Beobachtungsstudien, das auf dem klinischen Alltag basiert, gibt es

Störfaktoren, welche die Auswertung der Ergebnisse zwischen den Zentren über den Beobachtungszeitraum beeinflussen, darunter die Auswahl der Patienten und Zuteilung in die Behandlungsgruppen sowie die verfügbaren Parameter. Aufgrund der Seltenheit des Morbus Fabry überschritten sich die Studienpopulationen in diesen Beobachtungsstudien und die Behandlungsgruppen waren in den jeweiligen Studien entsprechend klein. Die meisten Patienten mit einem schwereren Krankheitsverlauf, besonders Männer, behielten ihre empfohlene Fabrazyme-Erhaltungsdosis bei, während eine Umstellung der Behandlung häufiger bei Patienten mit einer weniger schweren Erkrankung und bei Frauen vorgenommen wurde. Vergleiche zwischen den Gruppen sind daher mit Vorsicht zu bewerten.

Die Gruppe mit der empfohlenen Fabrazyme-Erhaltungsdosis zeigte keine signifikanten Änderungen der kardialen, renalen oder neurologischen Organfunktionen oder bei den mit Morbus Fabry assoziierten Symptomen. Gleichmaßen waren bei den Patienten in der Gruppe, die eine reduzierte Dosis Fabrazyme erhielten, keine signifikanten Veränderungen der kardialen oder neurologischen Funktionen zu beobachten. Allerdings wurde bei den mit einer niedrigeren Dosis behandelten Patienten ($p < 0,05$) eine Verschlechterung der renalen Parameter, gemessen anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), beobachtet. Bei Patienten, die wieder zurück auf die empfohlene Fabrazyme-Erhaltungsdosis umgestellt wurden, fiel der jährliche eGFR-Verlust geringer aus. Diese Ergebnisse stimmen mit Daten einer 10-jährigen Nachbeobachtung aus dem *Canadian Fabry Disease Initiative Registry* überein.

In den Beobachtungsstudien wurde eine Zunahme bei Morbus Fabry assoziierten Symptomen (z. B. gastrointestinale Schmerzen, Diarrhö) bei Patienten beobachtet, die eine reduzierte Dosis von Agalsidase beta erhielten.

Außerdem wurden nach Inverkehrbringen des Arzneimittels Patienten beobachtet, bei denen eine Behandlung mit Fabrazyme mit einer Gabe von 1,0 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen begonnen wurde, gefolgt von einer reduzierten Dosis über einen längeren Zeitraum hinweg. Bei einigen dieser Patienten wurde spontan über einen Anstieg des Auftretens einiger der folgenden Symptome berichtet: Schmerzen, Parästhesie und Diarrhö sowie kardiale, zentralnervöse und renale Manifestationen. Diese Symptome entsprechen dem natürlichen Verlauf von Morbus Fabry.

In einer im Fabry-Register durchgeführten Analyse betragen die Inzidenzraten (95%-Konfidenzintervall) für das erste schwere klinische Ereignis bei männlichen, mit Fabrazyme behandelten Patienten mit klassischen Mutationen und persistenten anti-Agalsidase beta-IgG-Antikörpern 43,98 (18,99 bis 86,66) bzw. 48,60 (32,03 bis 70,70) bzw. 56,07 (30,65 bis 94,07) pro 1.000 Personenjahre in Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Spitzentiter. Die beobachteten Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Kinder und Jugendliche

In einer offenen pädiatrischen Studie wurden 16 Patienten mit Morbus Fabry (8-16 Jahre alt; 14 männlich, 2 weiblich) ein Jahr lang mit 1,0 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen behandelt. Bei allen Patienten, die am Ausgangspunkt eine GL-3-Akkumulation aufwiesen, ergab sich eine Clearance von GL-3 im Gefäßendothel der Haut. Die beiden weiblichen Patienten wiesen geringe oder keine GL-3-Akkumulation im Gefäßendothel der Haut am Ausgangspunkt auf, was bedeutet, dass sich diese Schlussfolgerung nur auf männliche Patienten bezieht.

Vor dem Auftreten klinischer Symptome an wichtigen Organen wurden in einer zusätzlichen 5-jährigen offenen, pädiatrischen Studie 31 männliche Patienten (im Alter von 5 bis 18 Jahren) randomisiert und mit zwei niedrigen Dosierungen von Agalsidase beta (0,5 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen oder 1,0 mg/kg Körpergewicht alle vier Wochen) behandelt. Die Ergebnisse waren bei den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Während der Behandlung wurden bei 19 von 27 Patienten, die die Studie abgeschlossen hatten, die GL-3-Scores der Kapillarendothelzellen der Haut zu allen Zeitpunkten, ausgehend vom Ausgangswert, auf null reduziert oder auf null gehalten, ohne dass eine Dosiserhöhung notwendig war. Sowohl Ausgangs- als auch 5-Jahres-Nierenbiopsien wurden von 6 Patienten gewonnen: Bei allen Patienten wurden die GL-3-Scores der Nierenkapillarendothelien auf

null reduziert. Bei den Podozyten-GL-3-Scores wurden jedoch sehr variable Effekte beobachtet. Bei 3 Patienten konnte eine Reduktion der GL-3-Scores beobachtet werden. 10 Patienten erfüllten per Protokoll die Kriterien für eine Dosiserhöhung, zwei (2) erhielten eine Dosiserhöhung auf die empfohlene Erhaltungsdosis von 1,0 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung von Agalsidase beta in Dosierungen von 0,3 mg, 1 mg und 3 mg/kg Körpergewicht stiegen die AUC-Werte bei Erwachsenen aufgrund abnehmender Clearance überproportional an, was auf eine Sättigung hinweist. Die Eliminationshalbwertszeit war dosisunabhängig und lag im Bereich von 45 bis 100 Minuten.

Nach intravenöser Verabreichung von Agalsidase beta bei Erwachsenen mit einer Infusionsrate von ca. 300 Minuten in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen lagen die mittleren C_{max} -Plasmawerte zwischen 2000 und 3500 ng/ml, während die AUC_{inf} bei 370-780 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ lag. V_{ss} lag bei 8,3-40,8 l, die Plasmaclearance bei 119-345 ml/min und die mittlere Eliminationshalbwertszeit bei 80-120 Minuten.

Agalsidase beta ist ein Protein, das vermutlich durch Peptidhydrolyse metabolisiert wird. Daher ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Agalsidase beta klinisch signifikant beeinträchtigt. Der Ausscheidungsweg von Agalsidase beta über die Nieren wird als unbedeutend angesehen.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Fabrazyme wurde außerdem in zwei pädiatrischen Studien untersucht. In einer dieser Studien wurden 15 pädiatrischen Patienten im Alter von 8,5 bis 16 Jahren, für die pharmakokinetische Daten verfügbar waren und die ein Körpergewicht von 27,1 bis 64,9 kg hatten, mit 1,0 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen behandelt. Das Körpergewicht hatte in dieser Population keinen Einfluss auf die Agalsidase-beta-Clearance. Die Ausgangs-CL war 77 ml/min mit einem V_{ss} von 2,6 l. Die Halbwertszeit betrug 55 min. Nach IgG-Serokonversion verringerte sich die CL auf 35 ml/min, das V_{ss} erhöhte sich auf 5,4 l und die Halbwertszeit auf 240 min. Basierend auf AUC und C_{max} bestand der Nettoeffekt dieser Veränderungen aus einer zwei- bis dreifachen Verstärkung der Exposition. Bei Patienten, bei denen sich die Exposition nach Serokonversion erhöhte, ergaben sich keine unerwarteten Verträglichkeitsprobleme.

In einer weiteren Studie mit 30 pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 bis 18 Jahren), für die pharmakokinetische Daten verfügbar waren und die mit zwei niedrigen Dosierungen (0,5 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen oder 1,0 mg/kg Körpergewicht alle vier Wochen) behandelt wurden, betrug die mittlere CL 4,6 bzw. 2,3 ml/min/kg, das mittlere V_{ss} 0,27 bzw. 0,22 l/kg und die mittlere Eliminationshalbwertszeit betrug 88 bzw. 107 Minuten. Nach IgG-Serokonversion gab es keine offensichtliche Veränderung der CL (+24% bzw. +6%), während V_{ss} 1,8- bzw. 2,2-fach höher war, wobei der Nettoeffekt eine geringe Abnahme von C_{max} (bis zu -34% bzw. -11%) und keine Änderung der AUC-Werte (-19% bzw. -6%) war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die nicht klinischen Daten aus Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität mit Einzel- und Mehrfachdosierung und zur embryonalen/fetalen Toxizität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Zu anderen Entwicklungsstadien wurden keine Studien durchgeführt. Ein genotoxisches und karzinogenes Potenzial ist nicht zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (E339)
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (E339)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Infusion gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Rekonstituierte und verdünnte Lösungen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn eine sofortige Verwendung nicht erfolgt, ist der Anwender für die Aufbewahrung des Arzneimittels und die Bedingungen vor der Verwendung verantwortlich. Die rekonstituierte Lösung kann nicht gelagert werden und sollte sofort verdünnt werden; nur die verdünnte Lösung kann bis zu 24 Stunden zwischen 2 °C und 8 °C aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Fabrazyme 35 mg wird in 20-ml-Durchstechflaschen aus klarem Typ-I-Glas geliefert. Der Verschluss besteht aus einem silikonisierten Butyl-Stopfen mit Aluminiumversiegelung und einem Plastik-Flip-off-Schnappdeckel.

Packungsgrößen: 1, 5 und 10 Durchstechflaschen pro Umkarton.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Fabrazyme 5 mg wird in 5-ml-Durchstechflaschen aus klarem Typ-I-Glas geliefert. Der Verschluss besteht aus einem silikonisierten Butyl-Stopfen mit Aluminiumversiegelung und einem Plastik-Flip-off-Schnappdeckel.

Packungsgrößen: 1, 5 und 10 Durchstechflaschen pro Umkarton.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Infusion mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, mit isotonischer Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt und dann durch intravenöse Infusion verabreicht werden. Aseptische Technik ist anzuwenden.

Die für die Rekonstitution nötige Anzahl an Durchstechflaschen sollte auf Grundlage des Körpergewichts des Patienten berechnet und die entsprechende Anzahl Durchstechflaschen aus dem Kühlschranks genommen werden, sodass diese Raumtemperatur annehmen können (ca. 30 Minuten). Jede Durchstechflasche Fabrazyme ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Rekonstitution

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Der Inhalt jeder Durchstechflasche Fabrazyme 35 mg muss mit 7,2 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden; ein heftiges Aufprallen des Wassers für Injektionszwecke auf das Pulver und Schaumbildung sollten vermieden werden. Dazu das Wasser für Injektionszwecke tropfenweise an der Innenseite der Durchstechflasche hinunterlaufen lassen und nicht direkt auf das Lyophilisat geben. Jede Durchstechflasche sollte vorsichtig gerollt und geneigt werden. Die Durchstechflasche sollte nicht auf den Kopf gedreht, geschwenkt oder geschüttelt werden.

Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Der Inhalt jeder Durchstechflasche Fabrazyme 5 mg muss mit 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden; ein heftiges Aufprallen des Wassers für Injektionszwecke auf das Pulver und Schaumbildung sollten vermieden werden. Dazu das Wasser für Injektionszwecke tropfenweise an der Innenseite der Durchstechflasche hinunterlaufen lassen und nicht direkt auf das Lyophilisat geben. Jede Durchstechflasche sollte vorsichtig gerollt und geneigt werden. Die Durchstechflasche sollte nicht auf den Kopf gedreht, geschwenkt oder geschüttelt werden.

Die rekonstituierte Lösung enthält 5 mg Agalsidase beta pro ml und präsentiert sich als klare, farblose Lösung. Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung beträgt ca. 7,0. Bevor die rekonstituierte Lösung weiter verdünnt wird, muss jede Durchstechflasche visuell auf Teilchen und Verfärbungen untersucht werden. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn Fremdpartikel sichtbar sind oder die Lösung verfärbt ist.

Es wird empfohlen, den Inhalt der Durchstechflaschen nach der Rekonstitution sofort weiter zu verdünnen, um die allmähliche Bildung von Proteinpartikeln zu vermeiden.

Verdünnung

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Vor dem Hinzufügen des für die Patientendosis erforderlichen Volumens an rekonstituiertem Fabrazyme empfiehlt es sich, das gleiche Volumen isotonischer Natriumchlorid-Injektionslösung aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen.

Zur Minimierung der Kontaktfläche zwischen Luft und Flüssigkeit sollte der Luftraum aus dem Infusionsbeutel entfernt werden.

7,0 ml (entspricht 35 mg) rekonstituierte Lösung sollten langsam aus jeder Durchstechflasche entnommen werden, bis das für die Patientendosis erforderliche Gesamtvolumen erreicht ist. Es sollten keine Filternadeln verwendet und Schaumbildung vermieden werden.

Die rekonstituierte Lösung sollte langsam direkt in die isotonische Natriumchlorid-Injektionslösung (nicht in den verbleibenden Luftraum) injiziert werden, sodass eine Endkonzentration zwischen 0,05 mg/ml und 0,7 mg/ml entsteht. Je nach individueller Dosis sollte das Gesamtvolumen an isotonischer Natriumchloridlösung zur Infusion (zwischen 50 und 500 ml) bestimmt werden. Für Dosen unter 35 mg sollten mindestens 50 ml, für Dosen von 35 bis 70 mg mindestens 100 ml, für Dosen von 70 bis 100 mg mindestens 250 ml und für Dosen über 100 mg sollten nur 500 ml verwendet werden. Zum Vermischen der verdünnten Lösung sollte der Infusionsbeutel vorsichtig auf den Kopf gedreht oder leicht massiert werden. Der Infusionsbeutel sollte nicht geschüttelt oder übermäßig bewegt werden.

Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Vor dem Hinzufügen des für die Patientendosis erforderlichen Volumens an rekonstituiertem Fabrazyme empfiehlt es sich, das gleiche Volumen isotonischer Natriumchlorid-Injektionslösung aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen.

Zur Minimierung der Kontaktfläche zwischen Luft und Flüssigkeit sollte der Luftraum aus dem Infusionsbeutel entfernt werden.

1,0 ml (entspricht 5 mg) rekonstituierte Lösung sollte langsam aus jeder Durchstechflasche entnommen werden, bis das für die Patientendosis erforderliche Gesamtvolumen erreicht ist. Es sollten keine Filternadeln verwendet und Schaumbildung vermieden werden.

Die rekonstituierte Lösung sollte langsam direkt in die isotonische Natriumchlorid-Injektionslösung (nicht in den verbleibenden Luftraum) injiziert werden, sodass eine Endkonzentration zwischen 0,05 mg/ml und 0,7 mg/ml entsteht. Je nach individueller Dosis sollte das Gesamtvolumen an isotonischer Natriumchloridlösung zur Infusion (zwischen 50 und 500 ml) bestimmt werden. Für Dosen unter 35 mg sollten mindestens 50 ml, für Dosen von 35 bis 70 mg mindestens 100 ml, für Dosen von 70 bis 100 mg mindestens 250 ml und für Dosen über 100 mg sollten nur 500 ml verwendet werden. Zum Vermischen der verdünnten Lösung sollte der Infusionsbeutel vorsichtig auf den Kopf gedreht oder leicht massiert werden. Der Infusionsbeutel sollte nicht geschüttelt oder übermäßig bewegt werden.

Anwendung

Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung durch einen Inline-Filter (0,2 µm) mit geringer Proteinbindung zu verabreichen und somit alle Proteinpartikel zu entfernen, was zu keinem Wirkungsverlust von Agalsidase beta führt. Die initiale i.v. Infusionsrate sollte nicht mehr als 0,25 mg/min (15 mg/Stunde) betragen. Beim Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen kann die Infusionsrate verringert werden.

Ist die Verträglichkeit bei einem Patienten ausreichend gesichert, kann die Infusionsrate bei jeder darauffolgenden Infusion in Schritten von 0,05 bis 0,083 mg/min (in Schritten von 3 bis 5 mg/h) erhöht werden. In klinischen Studien mit klassischen Patienten wurde die Infusionsrate schrittweise erhöht, bis die Infusion mindestens 2 Stunden dauerte. Dies wurde nach 8 initialen Infusionen mit 0,25 mg/min (15 mg/h) erreicht, ohne dass infusionsbedingte Reaktionen auftraten oder eine Änderung der Infusionsrate oder Unterbrechung der Infusion erforderlich war. Eine weitere Verkürzung der Infusionsdauer auf 1,5 Stunden war möglich bei Patienten, bei denen während der letzten 10 Infusionen keine neuen infusionsbedingten Reaktionen oder während der letzten 5 Infusionen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Jede Erhöhung um 0,083 mg/min (~5 mg/h) wurde die nächsten 3 Infusionen beibehalten, sofern keine neuen infusionsbedingten Reaktionen auftraten oder eine Änderung der Infusionsrate oder Unterbrechung der Infusion erforderlich war, bevor eine weitere Erhöhung erfolgte.

Bei Patienten mit einem Gewicht von < 30 kg sollte die maximale Infusionsrate unverändert bei 0,25 mg/min (15 mg/h) bleiben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 03. August 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Juli 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (marketing authorisation holder - MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Anwendung von Fabrazyme in der häuslichen Umgebung muss der MAH mit der zuständigen nationalen Behörde in jedem Mitgliedsstaat den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, inkl. Art der Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und sonstige Aspekte des Programms abstimmen.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Fabrazyme vermarktet wird, medizinisches Fachpersonal, das voraussichtlich Fabrazyme verschreibt, das folgende Schulungsmaterial erhält. Es besteht aus einem Leitfaden für medizinisches Fachpersonal und einem Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen:

Schulungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal:

Das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal enthält folgende Elemente:

- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal,
- Fachinformation.

Leitfaden für medizinisches Fachpersonal:

Zur Risikominimierung des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen und Medikationsfehlern bei der Heiminfusion enthält der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal folgende Schlüsselinformationen zur Unterstützung des Fachpersonals (das Fabrazyme verschreibt und/oder verabreicht) bei der Betreuung von Patienten, die Fabrazyme in der häuslichen Umgebung erhalten:

Informationen für Ärzte/Ärztinnen, die Fabrazyme verschreiben:

- Informationen über das Risiko von Medikationsfehlern, die möglicherweise bei einer Anwendung von Fabrazyme in der häuslichen Umgebung vorkommen können,
- Definition von Eignungskriterien für eine Heiminfusion,
- Information zur Verwendung des Therapie-Tagebuchs,
- Information zur Notwendigkeit der Abgabe von Schulungsmaterialien an alle Patienten, die eine Fabrazyme-Heiminfusion erhalten.

Informationen für medizinisches Fachpersonal, das Fabrazyme anwendet:

- Informationen über das Risiko von Medikationsfehlern, die möglicherweise bei einer Anwendung von Fabrazyme in der häuslichen Umgebung vorkommen können, unter besonderer Berücksichtigung von erforderlichen Maßnahmen zur Vorbeugung von Medikationsfehlern bei einer Heiminfusion,
- Informationen über das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Benennung von Anzeichen und Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion, sowie empfohlene Maßnahmen bei Auftreten von Symptomen,
- Information zur Verwendung des Therapie-Tagebuchs,
- Informationen über die Zubereitung und Anwendung der Fabrazyme-Infusion,
- Informationen zur Schulung der Zubereitung und Anwendung der Fabrazyme-Infusion (für Patienten, die sich das Arzneimittel selbst verabreichen),
- Information zur Notwendigkeit der Abgabe von Schulungsmaterialien an alle Patienten, die eine Fabrazyme-Heiminfusion erhalten.

Schulungsmaterialien für Patienten:

Das Schulungsmaterial für Patienten enthält folgende Elemente:

- Leitfaden für Patienten,
- Gebrauchsinformation.

Leitfaden für Patienten:

Der Leitfaden für Patienten enthält folgende Elemente:

- Informationen über das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Benennung von Anzeichen und Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion, sowie empfohlene Maßnahmen bei Auftreten von Symptomen,
- Information zur Verwendung des Therapie-Tagebuchs
- eine eindeutige Schritt-für-Schritt-Anleitung zur Rekonstitution und Verabreichung des Arzneimittels (Relevanz nur für Patienten, die eine Selbstinfusion durchführen).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON (1 DURCHSTECHFLASCHE, 5 DURCHSTECHFLASCHE,
10 DURCHSTECHFLASCHE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Agalsidase beta

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche Fabrazyme enthält einen Sollgehalt von 35 mg Agalsidase beta. Nach der Rekonstitution mit 7,2 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) Agalsidase beta.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (E339)
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (E339)
Für weitere Informationen Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
5 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
10 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verbrauchte Lösung entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/188/001 1 Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/01/188/002 5 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/01/188/003 10 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Fabrazyme 35 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Agalsidase beta
Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON (1 DURCHSTECHFLASCHE, 5 DURCHSTECHFLASCHEN, 10 DURCHSTECHFLASCHEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Agalsidase beta

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche Fabrazyme enthält einen Sollgehalt von 5 mg Agalsidase beta. Nach der Rekonstitution mit 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche Fabrazyme 5 mg/ml Agalsidase beta.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (E339)
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (E339)
Für weitere Informationen Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
5 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
10 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verbrauchte Lösung entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/188/004 1 Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/01/188/005 5 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/01/188/006 10 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Fabrazyme 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Agalsidase beta
Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Informationen für Anwender

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Agalsidase beta

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Fabrazyme und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Fabrazyme beachten?
3. Wie ist Fabrazyme anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Fabrazyme aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Fabrazyme und wofür wird es angewendet?

Fabrazyme enthält den Wirkstoff Agalsidase beta und wird als Enzyersatztherapie bei Morbus Fabry eingesetzt, wenn die Enzymaktivität der α -Galaktosidase nicht vorhanden oder niedriger als gewöhnlich ist. Wenn Sie an Morbus Fabry leiden, wird eine Fettsubstanz, das sogenannte Globotriaosylceramid (GL-3), nicht aus den Körperzellen entfernt und reichert sich in den Blutgefäßwänden der Organe an.

Fabrazyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose bestimmt.

Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Fabrazyme beachten?

Fabrazyme darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Agalsidase beta oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Fabrazyme anwenden.

Wenn Sie mit Fabrazyme behandelt werden, können bei Ihnen infusionsbedingte Reaktionen auftreten. Als infusionsbedingte Reaktionen gelten Nebenwirkungen, die während der Infusion oder bis zum Ende des Infusionstages auftreten können (siehe Abschnitt 4). Wenn Sie bei sich Reaktionen dieser Art beobachten, **wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt**. Es kann sein, dass Sie zusätzliche Arzneimittel brauchen, die das Auftreten solcher Reaktionen verhindern.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen Studien für Kinder im Alter von 0 bis 4 Jahren durchgeführt. Der Nutzen und das Risiko für die Anwendung von Fabrazyme bei Kindern im Alter von 5 bis 7 Jahren ist nicht erwiesen. Daher kann für diese Altersgruppe keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Anwendung von Fabrazyme zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel anwenden, die Chloroquin, Amiodaron, Benoquin oder Gentamicin enthalten. Es besteht das theoretische Risiko einer verringerten Agalsidase beta-Aktivität.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Agalsidase beta bei Schwangeren vor. Aus Vorsichtsgründen sollte vorzugsweise eine Anwendung von Fabrazyme während der Schwangerschaft vermieden werden. Fabrazyme wird in die Muttermilch ausgeschieden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt die Risiken und Vorteile des Stillens im Vergleich zur Fortsetzung der Fabrazyme-Therapie. Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Fabrazyme auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit durchgeführt.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie dürfen kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, wenn Sie während oder kurz nach der Gabe von Fabrazyme Anzeichen von Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindel oder Bewusstlosigkeit spüren (siehe Abschnitt 4). Sprechen Sie erst mit Ihrem Arzt.

Fabrazyme enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Fabrazyme anzuwenden?

Fabrazyme wird über einen Tropf in eine Vene verabreicht (durch intravenöse Infusion). Das Arzneimittel kommt als Pulver, wird mit sterilem Wasser gemischt und anschließend verabreicht (siehe Informationen für medizinische Fachkräfte am Ende dieser Packungsbeilage).

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Fabrazyme darf ausschließlich unter Aufsicht eines in der Behandlung von Morbus Fabry erfahrenen Arztes verwendet werden. Ihr Arzt kann zu einer Behandlung zu Hause raten, wenn Sie bestimmte Kriterien erfüllen. Wenn Sie zu Hause behandelt werden möchten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Die empfohlene Fabrazyme-Erhaltungsdosis für Erwachsene liegt bei 1 mg/kg Körpergewicht bei einer Verabreichung einmal alle zwei Wochen. Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Fabrazyme-Erhaltungsdosis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 16 Jahren liegt bei 1 mg/kg Körpergewicht bei einer Verabreichung alle zwei Wochen. Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von Fabrazyme angewendet haben, als Sie sollten
Dosen von bis zu 3 mg/kg Körpergewicht haben sich als sicher erwiesen.

Wenn Sie die Anwendung von Fabrazyme vergessen haben

Wenn Sie eine Infusion mit Fabrazyme vergessen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In klinischen Studien wurden Nebenwirkungen in erster Linie während der Verabreichung des Arzneimittels oder kurz danach beobachtet (infusionsbedingte Reaktionen). Bei manchen Patienten wurden schwerwiegende lebensbedrohliche allergische Reaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) festgestellt. Wenn bei Ihnen ernsthafte Nebenwirkungen auftreten, **sollten Sie sich umgehend an Ihren Arzt wenden.**

Zu den sehr häufig auftretenden Symptomen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) gehören Schüttelfrost, Fieber, Kältegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Gefühlsstörung der Haut wie z. B. Brennen oder Kribbeln. Ihr Arzt kann die Infusionsrate verringern oder Ihnen zusätzliche Arzneimittel gegen diese Symptome verschreiben.

Liste sonstiger Nebenwirkungen:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Brustschmerzen
- Atemschwierigkeiten
- Blässe
- Juckreiz
- Abnorme Tränensekretion
- Schwächegefühl
- Tinnitus
- Verstopfte Nase
- Durchfall
- Hautrötung
- Muskelschmerzen
- Erhöhter Blutdruck
- Plötzliche Gesichts- oder Halsschwellungen
- Gliedmaßenödeme
- Schwindelgefühl
- Magenbeschwerden
- Muskelspasmen
- Schläfrigkeit
- Erhöhter Herzschlag
- Unterleibsschmerzen
- Rückenschmerzen
- Ausschlag
- Langsamer Puls
- Lethargie
- Kurz anhaltende Bewusstlosigkeit
- Husten
- Bauchraumbeschwerden

- Gesichtsschwellungen
- Gelenkschmerzen
- Erniedrigter Blutdruck
- Brustbeschwerden
- Gesichtsoedem
- Erhöhte Atemschwierigkeiten
- Muskelanspannungen
- Müdigkeit
- Gesichtsrötung
- Schmerzen
- Engegefühl im Hals
- Benommenheit
- Herzklopfen
- Verminderte Schmerzempfindlichkeit
- Brennendes Gefühl
- Pfeifender Husten
- Nesselsucht
- Gliederschmerzen
- Entzündung des Nasen-/Rachenraumes
- Hitzewallungen
- Hitzegefühl
- Hyperthermie
- Verminderte Empfindlichkeit im Mund
- Steifheit der Skelettmuskulatur

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Tremor
- Augentrötung
- Ohrenschmerzen
- Halsschmerzen
- Beschleunigte Atmung
- Juckender Ausschlag
- Hitze- und Kältegefühl
- Schluckbeschwerden
- Schmerzen am Infusionsort
- Reaktionen am Infusionsort
- Juckende Augen
- Ohrenschwellungen
- Bronchospasmen
- Laufende Nase
- Sodbrennen
- Hautbeschwerden
- Skelettmuskelschmerzen
- Schnupfen
- Grippeähnliche Erkrankungen
- Unwohlsein
- Niedriger Puls aufgrund von Störungen des Herzleitungssystems
- Erhöhte Schmerzempfindlichkeit
- Verengung der oberen Atemwege
- Roter Ausschlag
- (Fleckige, violette) Hautverfärbungen
- Kälte in den Gliedmaßen
- Blutgerinnsel am Injektionsort
- Hautverfärbung

- Ödem

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Verminderte Sauerstoffkonzentration im Blut
- Ernsthafte Gefäßentzündungen

Bei manchen Patienten, die anfangs mit der empfohlenen Erhaltungsdosis behandelt wurden und deren Dosis in der Folge über einen längeren Zeitraum hinweg reduziert wurde, traten einige Symptome des Morbus Fabry gehäuft auf.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Fabrazyme aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflaschen

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Rekonstituierte und verdünnte Lösungen

Die rekonstituierte Lösung kann nicht aufbewahrt werden und sollte sofort verdünnt werden. Die verdünnte Lösung kann für bis zu 24 Stunden bei 2 °C–8 °C gelagert werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Fabrazyme enthält

- Der Wirkstoff ist Agalsidase beta; eine Durchstechflasche enthält 35 mg. Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 5 mg Agalsidase beta pro ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
 - Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (E339)
 - Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (E339)

Wie Fabrazyme aussieht und Inhalt der Packung

Fabrazyme wird als weißes bis cremefarbenes Pulver geliefert. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare, farblose und fremdstofffreie Flüssigkeit. Die rekonstituierte Lösung muss weiter verdünnt werden. Packungsgrößen: 1, 5 und 10 Durchstechflaschen pro Karton. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen auf den Markt gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Gebrauchsanleitung – Rekonstitution, Verdünnung und Anwendung

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Infusion mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, mit isotonischer Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt und dann durch intravenöse Infusion verabreicht werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel umgehend verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, ist der Nutzer für die Lagerungsbedingungen bei der Verwendung verantwortlich. Die rekonstituierte Lösung kann nicht gelagert und sollte sofort verdünnt werden. Nur die verdünnte Lösung kann für bis zu 24 Stunden bei 2 °C–8 °C gelagert werden.

Aseptische Technik anwenden

1. Die für die Zubereitung nötige Anzahl an Durchstechflaschen sollte auf Grundlage des Körpergewichts des Patienten errechnet und die entsprechende Anzahl Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank genommen werden, sodass diese Raumtemperatur annehmen können (ca. 30 Minuten). Jede Durchstechflasche Fabrazyme ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Rekonstitution

2. Der Inhalt jeder Durchstechflasche Fabrazyme 35 mg muss mit 7,2 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden; ein heftiges Aufprallen des Wassers für Injektionszwecke auf das Pulver und Schaumbildung sollten vermieden werden. Dazu das Wasser tropfenweise an der Innenseite der Durchstechflasche hinunterlaufen lassen, nicht direkt auf das Lyophilisat geben. Jede Durchstechflasche sollte vorsichtig gerollt und geneigt werden. Die Durchstechflasche sollte nicht auf den Kopf gedreht, geschwenkt oder geschüttelt werden.
3. Die rekonstituierte Lösung enthält 5 mg Agalsidase beta pro ml und präsentiert sich als klare, farblose Lösung. Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung beträgt ca. 7,0. Bevor die rekonstituierte Lösung weiter verdünnt wird, muss jede Durchstechflasche visuell auf Teilchen und Verfärbungen untersucht werden. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn Fremdpartikel sichtbar sind oder die Lösung verfärbt ist.
4. Es wird empfohlen, den Inhalt der Durchstechflaschen nach der Rekonstitution sofort weiter zu verdünnen, um die allmähliche Bildung von Proteinpartikeln zu vermeiden.
5. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Verdünnung

6. Vor dem Hinzufügen des für die Patientendosis erforderlichen Volumens an rekonstituiertem Fabrazyme empfiehlt es sich, das gleiche Volumen isotonischer Natriumchlorid-Injektionslösung aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen.
7. Zur Minimierung der Kontaktfläche zwischen Luft und Flüssigkeit sollte der Luftraum aus dem Infusionsbeutel entfernt werden.
8. 7,0 ml (entspricht 35 mg) rekonstituierte Lösung sollten langsam aus jeder Durchstechflasche entnommen werden, bis das für die Patientendosis erforderliche Gesamtvolumen erreicht ist. Es sollten keine Filternadeln verwendet und Schaumbildung vermieden werden.
9. Die rekonstituierte Lösung sollte langsam direkt in die isotonische Natriumchlorid-Injektionslösung (nicht in den verbleibenden Luftraum) injiziert werden, sodass eine Endkonzentration zwischen 0,05 mg/ml und 0,7 mg/ml entsteht. Je nach individueller Dosis sollte das Gesamtvolumen an isotonischer Natriumchloridlösung zur Infusion (zwischen 50 und 500 ml) bestimmt werden. Für Dosen unter 35 mg sollten mindestens 50 ml, für Dosen von 35 bis 70 mg mindestens 100 ml, für Dosen von 70 bis 100 mg mindestens 250 ml und für Dosen über 100 mg sollten nur 500 ml verwendet werden. Zum Vermischen der verdünnten Lösung sollte der Infusionsbeutel vorsichtig auf den Kopf gedreht oder leicht massiert werden. Der Infusionsbeutel sollte nicht geschüttelt oder übermäßig bewegt werden.

Anwendung

10. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung durch einen Inline-Filter (0,2 µm) mit geringer Proteinbindung zu verabreichen und somit alle Proteinpartikel zu entfernen, was zu keinem Wirkungsverlust von Agalsidase beta führt. Die initiale i.v. Infusionsrate sollte nicht mehr als

0,25 mg/min (15 mg/Stunde) betragen. Beim Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen kann die Infusionsrate verringert werden.

Ist die Verträglichkeit bei einem Patienten ausreichend gesichert, kann die Infusionsrate bei jeder darauffolgenden Infusion in Schritten von 0,05 bis 0,083 mg/min (in Schritten von 3 bis 5 mg/h) erhöht werden. In klinischen Studien mit klassischen Patienten wurde die Infusionsrate schrittweise erhöht, bis die Infusion mindestens 2 Stunden dauerte. Dies wurde nach 8 initialen Infusionen mit 0,25 mg/min (15 mg/h) erreicht, ohne dass infusionsbedingte Reaktionen auftraten oder eine Änderung der Infusionsrate oder Unterbrechung der Infusion erforderlich war. Eine weitere Verkürzung der Infusionsdauer auf 1,5 Stunden war möglich bei Patienten, bei denen während der letzten 10 Infusionen keine neuen infusionsbedingten Reaktionen oder während der letzten 5 Infusionen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Jede Erhöhung um 0,083 mg/min (~5 mg/h) wurde die nächsten 3 Infusionen beibehalten, sofern keine neuen infusionsbedingten Reaktionen auftraten oder eine Änderung der Infusionsrate oder Unterbrechung der Infusion erforderlich war, bevor eine weitere Erhöhung erfolgte.

Bei Patienten mit einem Gewicht von < 30 kg sollte die maximale Infusionsrate unverändert bei 0,25 mg/min (15 mg/h) bleiben.

Gebrauchsinformation: Informationen für Anwender

Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Agalsidase beta

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Fabrazyme und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Fabrazyme beachten?
3. Wie ist Fabrazyme anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Fabrazyme aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Fabrazyme und wofür wird es angewendet?

Fabrazyme enthält den Wirkstoff Agalsidase beta und wird als Enzyersatztherapie bei Morbus Fabry eingesetzt, wenn die Enzymaktivität der α -Galaktosidase nicht vorhanden oder niedriger als gewöhnlich ist. Wenn Sie an Morbus Fabry leiden, wird eine Fettsubstanz, das sogenannte Globotriaosylceramid (GL-3), nicht aus den Körperzellen entfernt und reichert sich in den Blutgefäßwänden der Organe an.

Fabrazyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose bestimmt.

Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Fabrazyme beachten?

Fabrazyme darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Agalsidase beta oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Fabrazyme anwenden.

Wenn Sie mit Fabrazyme behandelt werden, können bei Ihnen infusionsbedingte Reaktionen auftreten. Als infusionsbedingte Reaktionen gelten Nebenwirkungen, die während der Infusion oder bis zum Ende des Infusionstages auftreten können (siehe Abschnitt 4). Wenn Sie bei sich Reaktionen dieser Art beobachten, **wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt**. Es kann sein, dass Sie zusätzliche Arzneimittel brauchen, die das Auftreten solcher Reaktionen verhindern.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen Studien für Kinder im Alter von 0 bis 4 Jahren durchgeführt. Der Nutzen und das Risiko für die Anwendung von Fabrazyme bei Kindern im Alter von 5 bis 7 Jahren ist nicht erwiesen. Daher kann für diese Altersgruppe keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Anwendung von Fabrazyme zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel anwenden, die Chloroquin, Amiodaron, Benzoquin oder Gentamicin enthalten. Es besteht das theoretische Risiko einer verringerten Agalsidase beta-Aktivität.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Agalsidase beta bei Schwangeren vor. Aus Vorsichtsgründen sollte vorzugsweise eine Anwendung von Fabrazyme während der Schwangerschaft vermieden werden. Fabrazyme wird in die Muttermilch ausgeschieden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt die Risiken und Vorteile des Stillens im Vergleich zur Fortsetzung der Fabrazyme-Therapie. Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Fabrazyme auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit durchgeführt.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie dürfen kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, wenn Sie während oder kurz nach der Gabe von Fabrazyme Anzeichen von Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindel oder Bewusstlosigkeit spüren (siehe Abschnitt 4). Sprechen Sie erst mit Ihrem Arzt.

Fabrazyme enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Fabrazyme anzuwenden?

Fabrazyme wird über einen Tropf in eine Vene verabreicht (durch intravenöse Infusion). Das Arzneimittel kommt als Pulver, wird mit sterilem Wasser gemischt und anschließend verabreicht (siehe Informationen für medizinische Fachkräfte am Ende dieser Packungsbeilage).

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Fabrazyme darf ausschließlich unter Aufsicht eines in der Behandlung von Morbus Fabry erfahrenen Arztes verwendet werden. Ihr Arzt kann zu einer Behandlung zu Hause raten, wenn Sie bestimmte Kriterien erfüllen. Wenn Sie zu Hause behandelt werden möchten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Die empfohlene Fabrazyme-Erhaltungsdosis für Erwachsene liegt bei 1 mg/kg Körpergewicht bei einer Verabreichung einmal alle zwei Wochen. Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Fabrazyme-Erhaltungsdosis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 16 Jahren liegt bei 1 mg/kg Körpergewicht bei einer Verabreichung alle zwei Wochen. Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von Fabrazyme angewendet haben, als Sie sollten
Dosen von bis zu 3 mg/kg Körpergewicht haben sich als sicher erwiesen.

Wenn Sie die Anwendung von Fabrazyme vergessen haben

Wenn Sie eine Infusion mit Fabrazyme vergessen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In klinischen Studien wurden Nebenwirkungen in erster Linie während der Verabreichung des Arzneimittels oder kurz danach beobachtet (infusionsbedingte Reaktionen). Bei manchen Patienten wurden schwerwiegende lebensbedrohliche allergische Reaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) festgestellt. Wenn bei Ihnen ernsthafte Nebenwirkungen auftreten, **sollten Sie sich umgehend an Ihren Arzt wenden.**

Zu den sehr häufig auftretenden Symptomen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) gehören Schüttelfrost, Fieber, Kältegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Gefühlsstörung der Haut wie z. B. Brennen oder Kribbeln. Ihr Arzt kann die Infusionsrate verringern oder Ihnen zusätzliche Arzneimittel gegen diese Symptome verschreiben.

Liste sonstiger Nebenwirkungen:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Brustschmerzen
- Atemschwierigkeiten
- Blässe
- Juckreiz
- Abnorme Tränensekretion
- Schwächegefühl
- Tinnitus
- Verstopfte Nase
- Durchfall
- Hautrötung
- Muskelschmerzen
- Erhöhter Blutdruck
- Plötzliche Gesichts- oder Halsschwellungen
- Gliedmaßenödeme
- Schwindelgefühl
- Magenbeschwerden
- Muskelspasmen
- Schläfrigkeit
- Erhöhter Herzschlag
- Unterleibsschmerzen
- Rückenschmerzen
- Ausschlag
- Langsamer Puls
- Lethargie
- Kurz anhaltende Bewusstlosigkeit
- Husten
- Bauchraumbeschwerden

- Gesichtsschwellungen
- Gelenkschmerzen
- Erniedrigter Blutdruck
- Brustbeschwerden
- Gesichtsoedem
- Erhöhte Atemschwierigkeiten
- Muskelanspannungen
- Müdigkeit
- Gesichtsrötung
- Schmerzen
- Engegefühl im Hals
- Benommenheit
- Herzklopfen
- Verminderte Schmerzempfindlichkeit
- Brennendes Gefühl
- Pfeifender Husten
- Nesselsucht
- Gliederschmerzen
- Entzündung des Nasen-/Rachenraumes
- Hitzewallungen
- Hitzegefühl
- Hyperthermie
- Verminderte Empfindlichkeit im Mund
- Steifheit der Skelettmuskulatur

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Tremor
- Augentrötung
- Ohrenschmerzen
- Halsschmerzen
- Beschleunigte Atmung
- Juckender Ausschlag
- Hitze- und Kältegefühl
- Schluckbeschwerden
- Schmerzen am Infusionsort
- Reaktionen am Infusionsort
- Juckende Augen
- Ohrenschwellungen
- Bronchospasmen
- Laufende Nase
- Sodbrennen
- Hautbeschwerden
- Skelettmuskelschmerzen
- Schnupfen
- Grippeähnliche Erkrankungen
- Unwohlsein
- Niedriger Puls aufgrund von Störungen des Herzleitungssystems
- Erhöhte Schmerzempfindlichkeit
- Verengung der oberen Atemwege
- Roter Ausschlag
- (Fleckige, violette) Hautverfärbungen
- Kälte in den Gliedmaßen
- Blutgerinnsel am Injektionsort
- Hautverfärbung

- Ödem

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Verminderte Sauerstoffkonzentration im Blut
- Ernsthafte Gefäßentzündungen

Bei manchen Patienten, die anfangs mit der empfohlenen Erhaltungsdosis behandelt wurden und deren Dosis in der Folge über einen längeren Zeitraum hinweg reduziert wurde, traten einige Symptome des Morbus Fabry gehäuft auf.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Fabrazyme aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflaschen

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Rekonstituierte und verdünnte Lösungen

Die rekonstituierte Lösung kann nicht aufbewahrt werden und sollte sofort verdünnt werden. Die verdünnte Lösung kann für bis zu 24 Stunden bei 2 °C–8 °C gelagert werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Fabrazyme enthält

- Der Wirkstoff ist Agalsidase beta; eine Durchstechflasche enthält 5 mg. Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 5 mg Agalsidase beta pro ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
 - Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (E339)
 - Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (E339)

Wie Fabrazyme aussieht und Inhalt der Packung

Fabrazyme wird als weißes bis cremefarbenes Pulver geliefert. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare, farblose und fremdstofffreie Flüssigkeit. Die rekonstituierte Lösung muss weiter verdünnt werden. Packungsgrößen: 1, 5 und 10 Durchstechflaschen pro Karton. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen auf den Markt gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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-aventis, 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

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-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

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Gebrauchsanleitung – Rekonstitution, Verdünnung und Anwendung

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Infusion mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, mit isotonischer Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt und dann durch intravenöse Infusion verabreicht werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel umgehend verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, ist der Nutzer für die Lagerungsbedingungen bei der Verwendung verantwortlich. Die rekonstituierte Lösung kann nicht gelagert und sollte sofort verdünnt werden. Nur die verdünnte Lösung kann für bis zu 24 Stunden bei 2 °C–8 °C gelagert werden.

Aseptische Technik anwenden

1. Die für die Zubereitung nötige Anzahl an Durchstechflaschen sollte auf Grundlage des Körpergewichts des Patienten errechnet und die entsprechende Anzahl Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank genommen werden, sodass diese Raumtemperatur annehmen können (ca. 30 Minuten). Jede Durchstechflasche Fabrazyme ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Rekonstitution

2. Der Inhalt jeder Durchstechflasche Fabrazyme 5 mg muss mit 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden; ein heftiges Aufprallen des Wassers für Injektionszwecke auf das Pulver und Schaumbildung sollten vermieden werden. Dazu das Wasser tropfenweise an der Innenseite der Durchstechflasche hinunterlaufen lassen, nicht direkt auf das Lyophilisat geben. Jede Durchstechflasche sollte vorsichtig gerollt und geneigt werden. Die Durchstechflasche sollte nicht auf den Kopf gedreht, geschwenkt oder geschüttelt werden.
3. Die rekonstituierte Lösung enthält 5 mg Agalsidase beta pro ml und präsentiert sich als klare, farblose Lösung. Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung beträgt ca. 7,0. Bevor die rekonstituierte Lösung weiter verdünnt wird, muss jede Durchstechflasche visuell auf Teilchen und Verfärbungen untersucht werden. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn Fremdpartikel sichtbar sind oder die Lösung verfärbt ist.
4. Es wird empfohlen, den Inhalt der Durchstechflaschen nach der Rekonstitution sofort weiter zu verdünnen, um die allmähliche Bildung von Proteinpartikeln zu vermeiden.
5. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Verdünnung

6. Vor dem Hinzufügen des für die Patientendosis erforderlichen Volumens an rekonstituiertem Fabrazyme empfiehlt es sich, das gleiche Volumen isotonischer Natriumchlorid-Injektionslösung aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen.
7. Zur Minimierung der Kontaktfläche zwischen Luft und Flüssigkeit sollte der Luftraum aus dem Infusionsbeutel entfernt werden.
8. 1,0 ml (entspricht 5 mg) rekonstituierte Lösung sollte langsam aus jeder Durchstechflasche entnommen werden, bis das für die Patientendosis erforderliche Gesamtvolumen erreicht ist. Es sollten keine Filternadeln verwendet und Schaumbildung vermieden werden.
9. Die rekonstituierte Lösung sollte langsam direkt in die isotonische Natriumchlorid-Injektionslösung (nicht in den verbleibenden Luftraum) injiziert werden, sodass eine Endkonzentration zwischen 0,05 mg/ml und 0,7 mg/ml entsteht. Je nach individueller Dosis sollte das Gesamtvolumen an isotonischer Natriumchloridlösung zur Infusion (zwischen 50 und 500 ml) bestimmt werden. Für Dosen unter 35 mg sollten mindestens 50 ml, für Dosen von 35 bis 70 mg mindestens 100 ml, für Dosen von 70 bis 100 mg mindestens 250 ml und für Dosen über 100 mg sollten nur 500 ml verwendet werden. Zum Vermischen der verdünnten Lösung sollte der Infusionsbeutel vorsichtig auf den Kopf gedreht oder leicht massiert werden. Der Infusionsbeutel sollte nicht geschüttelt oder übermäßig bewegt werden.

Anwendung

10. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung durch einen Inline-Filter (0,2 µm) mit geringer Proteinbindung zu verabreichen und somit alle Proteinpartikel zu entfernen, was zu keinem Wirkungsverlust von Agalsidase beta führt. Die initiale i.v. Infusionsrate sollte nicht mehr als 0,25 mg/min (15 mg/Stunde) betragen. Beim Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen kann die Infusionsrate verringert werden.

Ist die Verträglichkeit bei einem Patienten ausreichend gesichert, kann die Infusionsrate bei jeder darauffolgenden Infusion in Schritten von 0,05 bis 0,083 mg/min (in Schritten von 3 bis 5 mg/h) erhöht werden. In klinischen Studien mit klassischen Patienten wurde die Infusionsrate schrittweise erhöht, bis die Infusion mindestens 2 Stunden dauerte. Dies wurde nach 8 initialen Infusionen mit 0,25 mg/min (15 mg/h) erreicht, ohne dass infusionsbedingte Reaktionen

auftraten oder eine Änderung der Infusionsrate oder Unterbrechung der Infusion erforderlich war. Eine weitere Verkürzung der Infusionsdauer auf 1,5 Stunden war möglich bei Patienten, bei denen während der letzten 10 Infusionen keine neuen infusionsbedingten Reaktionen oder während der letzten 5 Infusionen keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Jede Erhöhung um 0,083 mg/min (~5 mg/h) wurde die nächsten 3 Infusionen beibehalten, sofern keine neuen infusionsbedingten Reaktionen auftraten oder eine Änderung der Infusionsrate oder Unterbrechung der Infusion erforderlich war, bevor eine weitere Erhöhung erfolgte.

Bei Patienten mit einem Gewicht von < 30 kg sollte die maximale Infusionsrate unverändert bei 0,25 mg/min (15 mg/h) bleiben.