

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass Fabrazyme inneholder 35 mg agalsidase beta. Etter rekonstituering med 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder hvert hetteglass Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalsidase beta. Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere (se pkt. 6.6).

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Hvit til offwhite lyofilisat eller pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

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

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

Spesielle populasjoner

Redusert nyrefunksjon

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

Redusert leverfunksjon

Det er ikke utført studier hos pasienter med leverinsuffisiens.

Eldre

Sikkerhet og effekt av Fabrazyme hos pasienter over 65 år har ikke blitt fastslått, og ingen doseringsanbefalinger kan gis på nåværende tidspunkt.

Pediatrik populasjon

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

For pasienter som veier < 30 kg, bør maksimal infusjonshastighet forbli på 0,25 mg/min (15 mg/time).

Administrasjonsmåte

Fabrazyme skal administreres som en intravenøs (i.v.) infusjon.

Til å begynne med skal i.v. infusjonshastighet ikke være mer enn 0,25 mg/min (15 mg/time). Infusjonshastigheten kan reduseres dersom det oppstår infusjonsrelaterte reaksjoner.

Etter at pasientens toleranse er godt etablert, kan infusjonshastigheten økes i trinn på 0,05 til 0,083 mg/min (økninger på 3 til 5 mg/time) ved hver påfølgende infusjon. I kliniske studier med pasienter med klassisk sykdom ble infusjonshastigheten økt trinnvis for å nå en minimumvarighet på 2 timer. Dette ble oppnådd etter 8 innledende infusjoner med 0,25 mg/min (15 mg/time) uten noen infusjonsrelaterte reaksjoner, endring i infusjonshastighet eller avbrudd i infusjonen. En ytterligere reduksjon av infusjonstiden til 1,5 timer ble tillatt for pasienter uten nye infusjonsrelaterte reaksjoner i løpet av de siste 10 infusjonene eller uten rapporterte alvorlige bivirkninger i løpet av de siste 5 infusjonene. Hver hastighetsøkning på 0,083 mg/min (~5 mg/time) ble opprettholdt i 3 påfølgende infusjoner, uten nye infusjonsrelaterte reaksjoner, endring i infusjonshastighet eller avbrudd i infusjonen, før påfølgende hastighetsøkninger.

For instruksjoner om rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Immunogenisitet

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

Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

I kliniske studier opplevde sekstisju prosent (67 %) av pasientene minst én infusjonsrelatert reaksjon (se pkt. 4.8). Frekvensen av bivirkningene ble redusert over tid. Pasienter som utvikler milde eller moderate infusjonsrelaterte reaksjoner ved behandling med agalsidase beta under de kliniske studiene, har fortsatt med behandling etter en reduksjon i infusjonshastighet (~0,15 mg/min; 10 mg/time) og/eller forbehandling med antihistaminer, paracetamol, ibuprofen og/eller kortikosteroider.

Hypersensitivitet

Som for alle intravenøse proteinlegemidler kan det forekomme allergiske overfølsomhetsreaksjoner.

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

Pasienter med fremskredet nyresykdom

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

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført, og det er ikke utført *in vitro*-studier av metabolisme. På grunnlag av sin metabolisme, er agalsidase beta en usannsynlig kandidat for cytokrom P450-medierte legemiddelinteraksjoner.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av agalsidase beta hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Fabrazyme under graviditet.

Amming

Agalsidase beta skilles ut i morsmelk hos mennesker. Effekten av agalsidase beta på nyfødte/spedbarn er ukjent. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Fabrazyme skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ikke utført studier for å vurdere mulige negative virkninger av Fabrazyme på fruktbarhet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

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

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

Tabell med liste over bivirkninger

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

Forekomst av bivirkninger forbundet med Fabrazyme behandling

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		nasofaryngitt	rhinitt	
Forstyrrelser i immunsystemet				anafylaktoid reaksjon
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, parestesi	svimmelhet, somnolens, hypoestesi, svie, letargi, synkope	hyperestesi, tremor	
Øyesykdommer	---	økt lakrimasjon	kløe i øyet, okulær hyperemi	
Sykdommer i øre og labyrint	---	tinnitus, vertigo	aurikulær hevelse, øresmerter	
Hjertesykdommer	---	takykardi, palpitasjoner, bradykardi	sinus bradykardi	
Karsykdommer	---	rødme, hypertensjon, pallor, hypotensjon, hetetokter	perifer kulde	---
Sykdommer I respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	---	dyspné, tett nese, tilsnøring i halsen, hvesing, hoste, forverret dyspné	bronkospasme, faryngolaryngeal smerte, rhinoré, taypné, tette øvre luftveier	hypoksi
Gastrointestinale sykdommer	kvalme, oppkast	abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, abdominalt ubehag, mageubehag, oral hypoestesi, diaré	dyspepsi, dysfagi	---
Hud- og underhudssykdommer	---	kløe, urticaria, utslett, erytem, generalisert kløe, angioneurotisk ødem, hevelse i ansiktet, makulopapuløst utslett	livedo reticularis, erytematøst utslett, kløende utslett, misfarging av hud, hudubehag	Leukocytoklastisk vaskulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	---	Smerter i ekstremitet, myalgi, ryggsmerte, muskelkramper, artralgi, muskelspenning, muskel- og skjelettstivhet	muskel- og skjelettsmerter	---

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Frysninger, pyreksi, kuldefølelse	fatigue, ubehag i brystet, varmfølelse, perifert ødem, smerte, asteni, brystsmerte, ansiktsødem, hypertermi	Varme- og kuldefølelse, influensalignende sykdom, smerter på infusjonsstedet, reaksjon på infusjonsstedet, trombose på injeksjonsstedet, malaise, ødem	---
Undersøkelse				Nedsatt oksygen metning
Til denne tabellens formål defineres ≥ 1 % som reaksjoner som opptrer hos 2 eller flere pasienter. Terminologien er basert på MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).				

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner besto som oftest av feber og frysninger. Andre symptomer inkluderte mild eller moderat dyspné, hypoksi (nedsatt oksygen metning) tilsnøring i halsen, ubehag i brystet, rødme, kløe, urtikaria, ansiktsødem, angioneurotisk ødem, rinitt, bronkospasme, takypné, hvesing, hypertensjon, hypotensjon, takykardi, palpitasjoner; abdominalsmerter, kvalme, oppkast; infusjonsrelatert smerte, bl.a. smerte i ekstremiteter, myalgi; og hodepine.

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

Pediatrik populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Fabrys sykdom

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

Virkningsmekanisme

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet på Fabrazyme ble evaluert i to studier med barn, én dosefinnende studie, to dobbeltblinde placebokontrollerte studier, én åpen forlengelsesstudie hos både mannlige og kvinnelige pasienter og publisert vitenskapelig litteratur.

I den dosefinnende studien ble virkningene av 0,3, 1,0 og 3,0 mg/kg én gang hver 2. uke og 1,0 og 3,0 mg/kg én gang annenhver dag vurdert. En reduksjon i GL-3 ble observert i nyrer, hjerte, hud og plasma ved alle doseringer. Plasma GL-3 ble klarert på en doseavhengig måte, men var mindre konsistent i dosen på 0,3 mg/kg. I tillegg var infusjonsrelaterte reaksjoner doseavhengige.

I den første placebokontrollerte kliniske studien hos 58 Fabry-pasienter med klassisk fenotype (56 menn og 2 kvinner), var Fabrazyme effektiv når det gjaldt å fjerne GL-3 fra det vaskulære endotelet i nyrene etter 20 uker med behandling. Denne clearance ble oppnådd hos 69 % (20/29) av pasientene som ble behandlet med Fabrazyme, men ikke hos noen av placebopasientene ($p < 0.001$). Dette funnet ble også støttet av en statistisk betydelig reduksjon av GL-3-inkludering i nyre, hjerte og hud totalt, og i de enkelte organene i pasienter behandlet med agalsidase beta sammenlignet med placebo-pasienter ($p < 0.001$). Fortsatt clearance av GL-3 fra vaskulært endotel i nyrene ved behandling med agalsidase beta ble ytterligere påvist i den åpne forlengelsen av denne studien. Dette ble oppnådd hos 47 av de 49 pasientene (96 %) med tilgjengelig informasjon ved måned 6, og hos 8 av de 8 pasientene (100 %) med tilgjengelig informasjon ved slutten av studien (inntil totalt 5 års behandling). Clearance på GL-3 ble dessuten oppnådd i flere andre celletyper fra nyrene. Plasma GL-3-nivået normaliserte seg raskt med behandling, og holdt seg normalt i 5 år.

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

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

En annen dobbeltblind, placebokontrollert studie av 82 Fabry-pasienter med klassisk fenotype (72 menn og 10 kvinner), ble utført for å finne ut om Fabrazyme ville redusere forekomsten av nyre-, hjerte- eller cerebrovaskulær sykdom eller død. Forekomsten av kliniske tilfeller var betydelig lavere blant pasienter behandlet med Fabrazyme sammenlignet med pasienter som fikk placebo (risikoreduksjon = 53 % intent-to-treat populasjon ($p = 0,0577$)). Risikoreduksjon = 61 % per-protokoll populasjon ($p = 0,0341$)). Dette resultatet var konsistent i nyre-, hjerte- og cerebrovaskulære tilfeller.

To store observasjonsstudier fulgte en gruppe pasienter (n=89 til 105) som enten beholdt standarddose av Fabrazyme (1,0 mg/kg annenhver uke) eller fikk redusert dose av Fabrazyme (0,3-0,5 mg/kg annenhver uke) og deretter byttet til agalsidase alfa (0,2 mg/kg annenhver uke) eller som byttet direkte til agalsidase alfa (0,2 mg/kg annenhver uke). Studiedesignet, multisenter, observasjonsstudier i en «real-world» klinisk setting, fører til at det er konfunderende faktorer som påvirker tolkningen av resultatene. Disse faktorene inkluderer valg av pasienter, tildeling til behandlingsgrupper og tilgjengelige parametere mellom gruppene over tid. På grunn av at Fabrys sykdom er sjelden, overlappet studiepopulasjonene i observasjonsstudiene, og behandlingsgruppene i de respektive studiene var små. Videre forble de fleste pasienter med mer alvorlig sykdom, spesielt menn, på standarddosen av Fabrazyme, mens endring i behandling forekom oftere hos pasienter med mindre alvorlig sykdom og hos kvinner. Sammenligning mellom gruppene bør derfor tolkes forsiktig.

Gruppen som fikk tildelt standarddose av Fabrazyme viste ingen signifikante endringer i hjerte-, nyre- eller nevrologiske organfunksjoner eller i symptomer relatert til Fabrys sykdom. Tilsvarende ble det ikke observert noen signifikante endringer i hjerte- eller nevrologisk funksjon hos pasienter i Fabrazyme dosereduksjonsgruppen. Forverring av nyreparametre, målt ved estimert glomerulær filtreringshastighet (eGFR), ble imidlertid observert hos pasienter behandlet med en lavere dose ($p < 0,05$). Den årlige reduksjonen i eGFR avtok hos pasienter som byttet tilbake til standarddose av Fabrazyme. Disse resultatene er i samsvar med ti års oppfølgingsbevis fra Canadian Fabry Disease Initiative Registry.

Det ble observert en økning i symptomer relatert til Fabrys sykdom (f.eks. gastrointestinale smerter, diaré) hos pasienter som hadde fått en dosereduksjon av agalsidasase beta i observasjonsstudiene.

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

I en analyse av data i Fabryregisteret var insidensratene (95 % konfidensintervall) for den første alvorlige kliniske hendelsen hos behandlede menn med klassisk Fabry sykdom og vedvarende anti-agalsidase beta IgG antistoff henholdsvis 43,98 (18,99, 86,66), 48,60 (32,03, 70,70) og 56,07 (30,65, 94,07) per 1000 pasientlevår, i gruppen med lav, medium og høy antistofftiter. De observerte forskjellene var ikke statistisk signifikante.

Pediatrik populasjon

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

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

Pediatrik populasjon

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Mannitol (E421)

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E339)

Dinatriumfosfatheptahydrat (E339)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Rekonstituerte og fortynnede oppløsninger

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hetteglass per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hetteglass per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Aseptisk teknikk skal brukes.

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

Rekonstituering

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass Fabrazyme 35 mg rekonstitueres med 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker. Unngå at vannet til injeksjonsvæsker treffer pulveret med kraft, unngå også at oppløsningen skummer. Dette gjøres ved å sakte tilsette vannet til injeksjonsvæsker dråpevis ned langs innsiden av hetteglasset, og ikke direkte på lyofilisatet. Hvert hetteglass bør rulles og vippes forsiktig. Hetteglasset bør ikke snus, svinges eller ristes.

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass Fabrazyme 5 mg rekonstitueres med 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker. Unngå at vannet til injeksjonsvæsker treffer pulveret med kraft, unngå også at oppløsningen skummer. Dette gjøres ved å sakte tilsette vannet til injeksjonsvæsker dråpevis ned langs innsiden av hetteglasset, og ikke direkte på lyofilisatet. Hvert hetteglass bør vippes og rulles forsiktig. Hetteglasset bør ikke snus, svinges eller ristes.

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 5 mg agalsidase beta per ml, og er en klar, fargeløs oppløsning. pH-verdien til den rekonstituerte oppløsningen er ca. 7,0. Før ytterligere fortynning må

hvert hetteglass kontrolleres. Det sjekkes at oppløsningen ikke inneholder partikler, og at den ikke er misfarget. Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er misfarget eller inneholder partikler.

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

Fortynning

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

Luftrommet i infusjonsposen bør fjernes for å minimalisere luft/væske-grensesnittet.

7,0 ml (lik 35 mg) av den rekonstituerte oppløsningen trekkes sakte fra hvert hetteglass inntil det totale volum som kreves til pasientdosen. Filternåler skal ikke brukes, og oppløsningen skal ikke skumme.

Den rekonstituerte oppløsningen skal injiseres sakte direkte inn i 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (ikke i gjenværende luftrom) til en endelig konsentrasjon på mellom 0,05 mg/ml og 0,7 mg/ml. Totalt volum på 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (mellom 50 og 500 ml) utregnes basert på den individuelle dosen. Til doser på under 35 mg skal minimum 50 ml brukes, til doser på 35 til 70 mg brukes minimum 100 ml, til doser på 70 til 100 mg brukes minimum 250 ml, og til doser over 100 mg brukes bare 500 ml. Infusjonsposen bør snus forsiktig opp ned eller masseres lett for å blande den fortynnete oppløsningen. Infusjonsposen bør ikke ristes eller beveges på for mye.

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

Luftrommet i infusjonsposen bør fjernes for å minimalisere luft/væske-grensesnittet.

1,0 ml (lik 5 mg) av den rekonstituerte oppløsningen trekkes sakte ut fra hvert hetteglass inntil det totale volum som kreves til pasientdosen. Filternåler skal ikke brukes, og oppløsningen skal ikke skumme.

Den rekonstituerte oppløsningen skal injiseres sakte direkte inn i 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (ikke i gjenværende luftrom) til en endelig konsentrasjon på mellom 0,05 mg/ml og 0,7 mg/ml. Totalt volum på 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (mellom 50 og 500 ml) utregnes basert på den individuelle dosen. Til doser på under 35 mg skal minimum 50 ml brukes, til doser på 35 til 70 mg brukes minimum 100 ml, til doser på 70 til 100 mg brukes minimum 250 ml, og til doser over 100 mg brukes bare 500 ml. Infusjonsposen bør snus forsiktig opp ned eller masseres lett for å blande den fortynnete oppløsningen. Infusjonsposen bør ikke ristes eller beveges på for mye.

Administrasjon

Det anbefales å administrere den fortynnete oppløsningen gjennom et lavt proteinbindende 0,2 µm in-line filter for å fjerne proteinpartikler, noe som ikke vil føre til tap av agalsidase beta-aktivitet. Til å begynne med skal i.v. infusjonshastighet ikke være mer enn 0,25 mg/min (15 mg/time). Infusjonshastigheten kan reduseres dersom det oppstår infusjonsrelaterte reaksjoner.

Etter at pasientens toleranse er fastslått, kan infusjonshastigheten økes i trinn på 0,05 til 0,083 mg/min (økninger på 3 til 5 mg/time) ved hver påfølgende infusjon. I kliniske studier med pasienter med klassisk sykdom ble infusjonshastigheten økt trinnvis for å nå en minimumsvarighet på 2 timer. Dette ble oppnådd etter 8 innledende infusjoner med 0,25 mg/min (15 mg/time) uten noen infusjonsrelaterte reaksjoner, endring i infusjonshastighet eller avbrudd i infusjonen. En ytterligere reduksjon av infusjonstiden til 1,5 timer ble tillatt for pasienter uten nye infusjonsrelaterte reaksjoner i løpet av de

siste 10 infusjonene eller uten rapporterte alvorlige bivirkninger i løpet av de siste 5 infusjonene. Hver hastighetsøkning på 0,083 mg/min (~5 mg/time) ble opprettholdt i 3 påfølgende infusjoner, uten nye infusjonsrelaterte reaksjoner, endring i infusjonshastighet eller avbrudd i infusjonen, før påfølgende hastighetsøkninger.

For pasienter som veier < 30 kg, bør maksimal infusjonshastighet forbli på 0,25 mg/min (15 mg/time).

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første autorisasjon: 3. august 2001

Dato for siste fornyelse: 28. juli 2006

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

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

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

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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

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

• **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før bruk av Fabrazyme nasjonalt i hvert medlemsland skal MAH bli enig med den nasjonale myndighet om innhold og format på opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier,

distribusjonsmåter og andre mulige aspekter av programmet.

MAH skal sikre, i hvert medlemsland hvor Fabrazyme markedsføres, at alt helsepersonell som forventes å forskrive Fabrazyme tilbys følgende opplæringspakke som inkluderer veiledere for helsepersonell og pasient/omsorgsperson:

Opplæringsmaterieell for helsepersonell:

Opplæringsmaterieell for helsepersonell inneholder følgende elementer:

- Veileder for helsepersonell
- Preparatomtale

Veileder for helsepersonell:

For å minimere risikoen for overfølsomhetsreaksjoner og feilmedisinering ved hjemmeinfusjon, inneholder veilederen for helsepersonell følgende viktig sikkerhetsinformasjon til hjelp for helsepersonell (som forskriver og/eller administrerer Fabrazyme) ved håndtering av pasienter som får Fabrazyme i hjemmet:

Informasjon til helsepersonell som forskriver Fabrazyme:

- Informasjon om risikoen for feilmedisinering som mulig er knyttet til bruk av Fabrazyme i hjemmet.
- Kriterier for å fastslå hvorvidt hjemmeinfusjon er egnet.
- Bruk av loggboken.
- Informasjon om nødvendigheten av å gi pasientmateriellet til alle pasienter som får hjemmeinfusjon med Fabrazyme.

Informasjon til helsepersonell som administrerer Fabrazyme:

- Informasjon om risikoen for feilmedisinering som mulig er knyttet til bruk av Fabrazyme i hjemmet, med fokus på tiltak som er nødvendig for å hindre medisineringsfeil som kan oppstå i hjemmet.
- Informasjon om risikoen for overfølsomhetsreaksjoner, inkludert tegn og symptomer på overfølsomhet og anbefalte tiltak hvis symptomer oppstår.
- Bruk av loggboken.
- Informasjon om klargjøring og administrering av infusjon med Fabrazyme.
- Opplæring i klargjøring og administrering av infusjon med Fabrazyme (for pasienter som skal administrere legemidlet selv).
- Informasjon om nødvendigheten av å gi pasientmateriellet til alle pasienter som får hjemmeinfusjon med Fabrazyme.

Opplæringsmaterieell for pasient:

Opplæringsmaterieell for pasient inneholder følgende elementer:

- Veileder for pasient.
- Pakningsvedlegg.

Veileder for pasient:

Veileder for pasient inneholder følgende elementer:

- Informasjon om risikoen for overfølsomhetsreaksjoner, inkludert tegn og symptomer på overfølsomhet og anbefalte tiltak hvis symptomer oppstår.
- Bruk av loggboken.
- Tydelige steg for steg-instruksjoner for rekonstituering og administrering av legemidlet (gjelder kun for de som selvadministrerer).

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJEN**YTRE ESKE (1 HETTEGLASS, 5 HETTEGLASS, 10 HETTEGLASS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med Fabrazyme inneholder en nominell verdi på 35 mg med agalsidase beta. Etter rekonstituering med 7,2 ml vann til injeksjon, inneholder hvert hetteglass med Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) med agalsidase beta.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

mannitol (E421)
natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E339)
dinatriumfosfatheptahydrat (E339)
Se vedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
5 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
10 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI (ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

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

Eventuelt ubrukt oppløsning må destrueres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Fabrazyme 35 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR

MENNESKER

PC
SN
NN

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

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

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

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJEN

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med Fabrazyme inneholder en nominell verdi på 5 mg med agalsidase beta. Etter rekonstituering med 1,1 ml vann til injeksjon, inneholder hvert hetteglass med Fabrazyme 5 mg/ml med agalsidase beta.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

mannitol (E421)
natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E339)
dinatriumfosfatheptahydrat (E339)
Se vedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
5 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
10 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

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

Eventuell ubrukt oppløsning må destrueres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Fabrazyme 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR

MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

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

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C)

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Fabrazyme er, og hva det brukes mot

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

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Fabrazyme

Bruk ikke Fabrazyme

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Fabrazyme.

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Fabrazyme

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Fortell legen din om du bruker legemidler som inneholder klorokin, amiodaron, benokin eller gentamicin. Det er en teoretisk risiko for redusert agalsidase beta-aktivitet.

Graviditet, amming og fertilitet

BDet er begrenset erfaring med bruken av Fabrazyme hos gravide kvinner. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Fabrazyme under graviditet. Fabrazyme går over i morsmelken. Snakk med legen din om risiko og fordeler ved å amme kontra å fortsette behandling med Fabrazyme. Det er ikke gjennomført studier som undersøker effekten av Fabrazyme på fruktbarheten.

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

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du opplever svimmelhet, søvnighet, følelse av at «alt spinner» (vertigo) eller besvimelse under eller kort tid etter administrasjon av Fabrazyme (se avsnitt 4). Snakk med legen først.

Fabrazyme inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Fabrazyme

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

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

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

Anbefalt dose av Fabrazyme for voksne er 1 mg/kg kroppsvekt, én gang hver 2. uke. Det er ikke nødvendig med endringer i dose for pasienter med nyresykdom.

Bruk av Fabrazyme hos barn og ungdom

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

Dersom du tar for mye Fabrazyme

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

Dersom du har glemt å ta Fabrazyme

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

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

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. I kliniske studier ble bivirkninger hovedsakelig sett mens pasientene fikk legemidlet eller kort tid etterpå ("infusjonsrelaterte reaksjoner"). Alvorlige, livstruende allergiske reaksjoner ("anafylaktiske

reaksjoner") er rapportert hos noen pasienter. **Snakk med lege umiddelbart** hvis du opplever alvorlige bivirkninger.

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

Liste over andre bivirkninger:

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 pasienter):

- brystmerter
- pustevansker
- blekhet
- kløe
- unormal tåreproduksjon
- føler seg svak
- øresus (tinnitus)
- tett nese
- diaré
- rødhet
- muskelsmerter
- økt blodtrykk
- plutselig hevelse i ansikt eller hals
- hevelse (ødem) i armer og ben
- svimmelhet (vertigo)
- mageubehag
- muskelkramper
- søvnighet
- økt hjerteslag
- magesmerter
- ryggmerter
- utslett
- lav hjerterytme
- slapphet
- besvimelse (synkope)
- hoste
- mageubehag
- hevelse i ansiktet
- leddsmerte
- redusert blodtrykk
- brystubehag
- hevelse (ødem) i ansiktet
- forverrede pustevansker
- muskelspenning
- tretthet (fatigue)
- rødme
- smerter
- tett hals
- svimmelhet
- hjertebank
- nedsatt smertefølelse
- svie
- hvesing
- elveblest (urticaria)
- smerter i armer og ben
- nasofaryngitt
- hetetokter
- varmfølelse
- feber (hypertermi)
- redusert følsomhet i munnen
- muskel- og skjelettstivhet

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

- skjelving
- røde øyne
- øresmerter
- halssmerter
- hurtig pust
- kløende utslett
- varme- og kuldefølelse
- svelgevansker
- smerte på infusjonsstedet
- reaksjon på infusjonsstedet
- kløende øyne
- hevelse i ørene
- pustebesvær (bronkospasme)
- rennende nese
- halsbrann
- ubehag i huden
- muskel- og skjelettsmerter
- snue, forkjølelse (rhinitt)
- influensalignende sykdom
- sykdomsfølelse
- lav puls pga. ledningsforstyrrelse
- økt smertefølelse
- tett i øvre luftveier
- rødt utslett
- (skjoldete fiolettaktig) hudmisfarging
- kalde armer og ben
- blodlevring på injeksjonsstedet
- hudmisfarging
- hevelser (ødem)

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

- nedsatt oksygenivå i blodet
- alvorlig årebetennelse

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Fabrazyme

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Uåpnede hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

Rekonstituerte og fortynnete oppløsninger

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Fabrazyme

- Virkestoff er agalsidase beta. Ett hetteglass inneholder 35 mg. Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 5 mg med agalsidase beta per ml.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Mannitol (E421)
 - Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E339)
 - Dinatriumfosfatheptahydrat (E339)

Hvordan Fabrazyme ser ut og innholdet i pakningen

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringsstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

**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

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

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

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

Slovenija
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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruksanvisning – rekonstituering, fortynning og administrasjon

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

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

Bruk aseptisk teknikk

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

Rekonstituering

2. Hvert hetteglass Fabrazyme 35 mg rekonstitueres med 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker. Unngå at vannet til injeksjonsvæsker treffer pulveret med kraft, unngå også at oppløsningen skummer. Dette gjøres ved å tilsette vann til injeksjonsvæsker dråpevis ned langs innsiden av hetteglasset og ikke direkte på den lyofilisatet. Hvert hetteglass bør rulles og vippes forsiktig. Hetteglasset bør ikke snus, svinges eller ristes.
3. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 5 mg agalsidase beta per ml og er en klar fargeløs oppløsning. pH-verdien til den rekonstituerte oppløsningen er ca. 7,0. Før ytterligere fortynning må hvert hetteglass kontrolleres. Det sjekkes at oppløsningen ikke inneholder partikler, og at den ikke er misfarget. Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er misfarget eller inneholder partikler.
4. Etter rekonstituering anbefales det at hetteglassene fortynnes med en gang for å minimalisere dannelse av proteinpartikler over tid.

5. Eventuelt ubrukt legemiddel eller avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Fortynning

6. Før tilsetning av nødvendig rekonstituert volum med Fabrazyme som kreves til pasientdosen, anbefales det å fjerne et tilsvarende volum med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske fra infusjonsposen.
7. Luftrommet i infusjonsposen bør fjernes for å minimalisere luft/væske-grensesnittet.
8. 7,0 ml (tilsvarende 35 mg) av den rekonstituerte oppløsningen trekkes sakte ut fra hvert hetteglass opptil det totale volum som kreves til pasientdosen. Filternåler skal ikke brukes, og oppløsningen skal ikke skumme.
9. Den rekonstituerte oppløsningen skal injiseres sakte direkte inn i 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (ikke i gjenværende luftrom) til en endelig konsentrasjon på mellom 0,05 mg/ml og 0,7 mg/ml. Totalt volum på 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (mellom 50 og 500 ml) utregnes basert på den individuelle dosen. Til doser på under 35 mg skal minimum 50 ml brukes, til doser på 35 til 70 mg brukes minimum 100 ml, til doser på 70 til 100 mg brukes minimum 250 ml, og til doser over 100 mg brukes bare 500 ml. Infusjonsposen bør snus forsiktig opp ned eller masseres forsiktig for å blande den rekonstituerte oppløsningen. Infusjonsposen bør ikke ristes eller beveges på for mye.

Administrasjon

10. Det anbefales at den rekonstituerte oppløsningen administreres gjennom et lavt proteinbindende 0,2 mikrom in-line filter for å fjerne proteinpartikler, noe som ikke vil føre til tap av agalsidase beta-aktivitet. Til å begynne med skal i.v. infusjonshastighet ikke være mer enn 0,25 mg/min (15 mg/time). Infusjonshastigheten kan reduseres dersom det oppstår infusjonsrelaterte reaksjoner.

Etter at pasientens toleranse er fastslått kan infusjonshastigheten økes i trinn på 0,05 til 0,083 mg/min (økninger på 3 til 5 mg/time) ved hver påfølgende infusjon. I kliniske studier med pasienter med klassisk sykdom ble infusjonshastigheten økt trinnvis for å nå en minimumvarighet på 2 timer. Dette ble oppnådd etter 8 innledende infusjoner med 0,25 mg/min (15 mg/time) uten noen infusjonsrelaterte reaksjoner, endring i infusjonshastighet eller avbrudd i infusjonen. En ytterligere reduksjon av infusjonstiden til 1,5 timer ble tillatt for pasienter uten nye infusjonsrelaterte reaksjoner i løpet av de siste 10 infusjonene eller uten rapporterte alvorlige bivirkninger i løpet av de siste 5 infusjonene. Hver hastighetsøkning på 0,083 mg/min (~5 mg/time) ble opprettholdt i 3 påfølgende infusjoner, uten nye infusjonsrelaterte reaksjoner, endring i infusjonshastighet eller avbrudd i infusjonen, før påfølgende hastighetsøkninger.

For pasienter som veier < 30 kg, bør maksimal infusjonshastighet forbli på 0,25 mg/min (15 mg/time).

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Fabrazyme er, og hva det brukes mot

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

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Fabrazyme

Bruk ikke Fabrazyme

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Fabrazyme.

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Fabrazyme

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

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

Graviditet, amming og fertilitet

Det er begrenset erfaring med bruken av Fabrazyme hos gravide kvinner. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Fabrazyme under graviditet. Fabrazyme går over i morsmelken. Snakk med legen din om risiko og fordeler ved å amme kontra å fortsette behandling med Fabrazyme. Det er ikke gjennomført studier som undersøker effekten av Fabrazyme på fruktbarheten.

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

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du opplever svimmelhet, søvnighet, følelse av at «alt spinner» (vertigo) eller besvimelse under eller kort tid etter administrasjon av Fabrazyme (se avsnitt 4). Snakk med legen først.

Fabrazyme inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Fabrazyme

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

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

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

Anbefalt dose av Fabrazyme for voksne er 1 mg/kg kroppsvekt, én gang hver 2. uke. Det er ikke nødvendig med endringer i dose for pasienter med nyresykdom.

Bruk av Fabrazyme hos barn og ungdom

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

Dersom du tar for mye Fabrazyme

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

Dersom du har glemt å ta Fabrazyme

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

I kliniske studier ble bivirkninger hovedsakelig sett mens pasientene fikk legemidlet eller kort tid etterpå ("infusjonsrelaterte reaksjoner"). Alvorlige, livstruende allergiske reaksjoner ("anafylaktiske

reaksjoner") er rapportert hos noen pasienter. **Snakk med lege umiddelbart** hvis du opplever alvorlige bivirkninger.

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

Liste over andre bivirkninger:

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 pasienter):

- | | | |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| • brystsmerte | • søvnighet | • tretthet (fatigue) |
| • pustevansker | • økt hjerteslag | • rødme |
| • blekhet | • magesmerter | • smerter |
| • kløe | • ryggsmertor | • tett hals |
| • unormal tåreproduksjon | • utslett | • svimmelhet |
| • føler seg svak | • lav hjerterytme | • hjertebank |
| • øresus (tinnitus) | • slapphet | • nedsatt smertefølelse |
| • tett nese | • besvimelse (synkope) | • svie |
| • diaré | • hoste | • hvesing |
| • rødhet | • mageubehag | • elveblest (urticaria) |
| • muskelsmerter | • hevelse i ansiktet | • smerte i armer og ben |
| • økt blodtrykk | • leddsmerte | • nasofaryngitt |
| • plutselig hevelse i ansikt eller hals | • redusert blodtrykk | • hetetokter |
| • hevelse (ødem) i armer og ben | • brystubehag | • varmfølelse |
| • svimmelhet (vertigo) | • hevelse (ødem) i ansiktet | • feber (hypertermi) |
| • mageubehag | • forverrede pustevansker | • redusert følsomhet i munnen |
| • muskelkramper | • muskelspenning | • muskel- og skjelettstivhet |

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

- | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|--|
| • skjelving | • kløende øyne | • lav puls pga. ledningsforstyrrelse |
| • røde øyne | • hevelse i ørene | • økt smertefølelse |
| • øresmerter | • pustebesvær (bronkospasme) | • tett i øvre luftveier |
| • halssmerter | • rennende nese | • rødt utslett |
| • hurtig pust | • halsbrann | • (skjoldete fiolettaktig) hudmisfarging |
| • kløende utslett | • ubehag i huden | • kalde armer og ben |
| • varme- og kuldefølelse | • muskel- og skjelettsmerter | • blodlevring på injeksjonsstedet |
| • svelgevansker | • snue, forkjølelse (rhinitt) | • hudmisfarging |
| • smerte på infusjonsstedet | • influensalignende sykdom | • hevelser (ødem) |
| • reaksjon på infusjonsstedet | • sykdomsfølelse | |

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

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

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Fabrazyme

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Uåpnede hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

Rekonstituerte og fortynnede oppløsninger

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Fabrazyme

- Virkestoff er agalsidase beta. Ett hetteglass inneholder 5 mg. Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 5 mg med agalsidase beta per ml.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Mannitol (E421)
 - Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E339)
 - Dinatriumfosfatheptahydrat (E339)

Hvordan Fabrazyme ser ut og innholdet i pakningen

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringsstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

**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

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

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

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

Slovenija
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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruksanvisning – rekonstituering, fortynning og administrasjon

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

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

Bruk aseptisk teknikk

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

Rekonstituering

2. Hvert hetteglass Fabrazyme 5 mg rekonstitueres med 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker. Unngå at vannet til injeksjonsvæsker treffer pulveret med kraft, unngå også at oppløsningen skummer. Dette gjøres ved å tilsette vann til injeksjonsvæsker dråpevis ned langs innsiden av hetteglasset og ikke direkte på den lyofilisatet. Hvert hetteglass bør rulles og vippes forsiktig. Hetteglasset bør ikke snus, svinges eller ristes.
3. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 5 mg agalsidase beta per ml og er en klar fargeløs oppløsning. pH-verdien til den rekonstituerte oppløsningen er ca. 7,0. Før ytterligere fortynning må hvert hetteglass kontrolleres. Det sjekkes at oppløsningen ikke inneholder partikler, og at den ikke er misfarget. Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er misfarget eller inneholder partikler.
4. Etter rekonstituering anbefales det at hetteglassene fortynnes med en gang for å minimalisere dannelse av proteinpartikler over tid.

5. Eventuelt ubrukt legemiddel eller avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Fortynning

6. Før tilsetning av nødvendig rekonstituert volum med Fabrazyme som kreves til pasientdosen, anbefales det å fjerne et tilsvarende volum med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske fra infusjonsposen.
7. Luftrummet i infusjonsposen fjernes for å minimalisere luft/væske-grensesnittet.
8. 1,0 ml (tilsvarende 5 mg) av den rekonstituerte oppløsningen trekkes sakte ut fra hvert hetteglass opptil det totale volum som kreves til pasientdosen. Filternåler skal ikke brukes, og oppløsningen skal ikke skumme.
9. Den rekonstituerte oppløsningen skal injiseres sakte direkte inn i 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (ikke i gjenværende luftrom) til en endelig konsentrasjon på mellom 0,05 mg/ml og 0,7 mg/ml. Totalt volum på 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (mellom 50 og 500 ml) utregnes basert på den individuelle dosen. Til doser på under 35 mg skal minimum 50 ml brukes, til doser på 35 til 70 mg brukes minimum 100 ml, til doser på 70 til 100 mg brukes minimum 250 ml, og til doser over 100 mg brukes bare 500 ml. Infusjonsposen snus forsiktig opp ned eller masseres forsiktig for å blande den rekonstituerte oppløsningen. Infusjonsposen skal ikke ristes eller bevegges på for mye.

Administrasjon

10. Det anbefales at den rekonstituerte oppløsningen administreres gjennom et lavt proteinbindende 0,2 µ m in-line filter for å fjerne proteinpartikler, noe som ikke vil føre til tap av agalsidase beta-aktivitet. Til å begynne med skal i.v. infusjonshastighet ikke være mer enn 0,25 mg/min (15 mg/time). Infusjonshastigheten kan reduseres dersom det oppstår infusjonsrelaterte reaksjoner.

Etter at pasientens toleranse er godt etablert kan infusjonshastigheten økes i trinn på 0,05 til 0,083 mg/min (økninger på 3 til 5 mg/time) ved hver påfølgende infusjon. I kliniske studier med pasienter med klassisk sykdom ble infusjonshastigheten økt trinnvis for å nå en minimumvarighet på 2 timer. Dette ble oppnådd etter 8 innledende infusjoner med 0,25 mg/min (15 mg/time) uten noen infusjonsrelaterte reaksjoner, endring i infusjonshastighet eller avbrudd i infusjonen. En ytterligere reduksjon av infusjonstiden til 1,5 timer ble tillatt for pasienter uten nye infusjonsrelaterte reaksjoner i løpet av de siste 10 infusjonene eller uten rapporterte alvorlige bivirkninger innen de siste 5 infusjonene. Hver hastighetsøkning på 0,083 mg/min (~5 mg/time) ble opprettholdt i 3 påfølgende infusjoner, uten nye infusjonsrelaterte reaksjoner, endring i infusjonshastighet eller avbrudd i infusjonen, før påfølgende hastighetsøkninger.

For pasienter som veier < 30 kg, bør maksimal infusjonshastighet forbli på 0,25 mg/min (15 mg/time).