

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fabrazyme 35 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
Fabrazyme 5 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Fabrazyme 35 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke flacon Fabrazyme bevat nominaal 35 mg agalsidase bèta. Na reconstitutie met 7,2 ml water voor injecties bevat elke flacon Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalsidase bèta. De gereconstitueerde oplossing moet verder worden verdund (zie rubriek 6.6).

### Fabrazyme 5 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke flacon Fabrazyme bevat nominaal 5 mg agalsidase bèta. Na reconstitutie met 1,1 ml water voor injecties bevat elke flacon Fabrazyme 5 mg/ml agalsidase bèta. De gereconstitueerde oplossing moet verder worden verdund (zie rubriek 6.6).

Agalsidase bèta is een recombinante vorm van humaan  $\alpha$ -galactosidase en wordt geproduceerd door middel van recombinant DNA-technologie in Chinese Hamster Ovarium (CHO) cellen. Zowel de aminozuurvolgorde van de recombinante vorm als de nucleotide volgorde die daarvoor codeert, zijn identiek aan de natuurlijke vorm van  $\alpha$ -galactosidase A.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.  
Witte tot gebroken wit lyofilisaat of poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Fabrazyme is geïndiceerd voor langdurige enzym-substitutie therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry ( $\alpha$ -galactosidase A deficiëntie).

Fabrazyme is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, kinderen en adolescenten vanaf 8 jaar.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Een behandeling met Fabrazyme moet onder toezicht staan van een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry of andere aangeboren metabole ziekten.

#### Dosering

De aanbevolen dosis Fabrazyme is 1 mg/kg lichaamsgewicht om de 2 weken toegediend als intraveneuze infusie.

Voor patiënten die de infusies goed verdragen, kan er overwogen worden de infusie met Fabrazyme thuis toe te dienen. De beslissing om een patiënt te laten overschakelen op thuisinfusie, moet worden gemaakt na evaluatie en aanbeveling door de behandelend arts. Patiënten die bijwerkingen ervaren tijdens het toedienen van thuisinfusies, moeten onmiddellijk **stoppen met de infusie** en een gezondheidsverlener raadplegen. De volgende infusies moeten mogelijk in het ziekenhuis worden

toegediend. De doseer- en infusiesnelheid moeten thuis constant worden gehouden en mogen niet worden gewijzigd zonder de supervisie van een gezondheidsverlener.

#### Speciale populaties

##### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

##### *Leverfunctiestoornis*

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met patiënten met leverinsufficiëntie.

##### *Ouderen*

De veiligheid en werkzaamheid van Fabrazyme bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld en voor dergelijke patiënten kan momenteel geen dosering worden aanbevolen.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Fabrazyme bij kinderen van 0 tot 7 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven bij kinderen van 5 tot 7 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen van 0 tot 4 jaar.

Voor kinderen van 8-16 jaar hoeft de dosis niet aangepast te worden.

Voor patiënten die < 30 kg wegen, moet de maximale infusiesnelheid op 0,25 mg/min (15 mg/uur) blijven.

#### Wijze van toediening

Fabrazyme moet als intraveneuze (i.v.) infusie worden toegediend.

Aanvankelijk mag de i.v. infusiesnelheid niet hoger zijn dan 0,25 mg/min (15 mg/uur). De infusiesnelheid kan worden vertraagd in het geval van infusiegerelateerde reacties.

Nadat de tolerantie bij de patiënt goed is vastgesteld, mag de infusiesnelheid bij elke opeenvolgende infusie in stappen van 0,05 tot 0,083 mg/min (stappen van 3 tot 5 mg/uur) worden verhoogd. In klinische onderzoeken met klassieke patiënten werd de infusiesnelheid stapsgewijs verhoogd om een minimale duur van 2 uur te bereiken. Dit werd bereikt na 8 initiële infusies met 0,25 mg/min (15 mg/uur), zonder enige infusiegerelateerde reacties, verandering in infusiesnelheid of onderbreking van de infusie. Een verdere afname van de infusietijd tot 1,5 uur was toegestaan voor patiënten zonder nieuwe infusiegerelateerde reacties tijdens de laatste 10 infusies of gemelde ernstige bijwerkingen binnen de laatste 5 infusies. Elke snelheidsverhoging van 0,083 mg/min (~5 mg/uur) werd gehandhaafd gedurende 3 opeenvolgende infusies, zonder nieuwe infusiegerelateerde reacties, verandering in infusiesnelheid of onderbreking van de infusie, vóór de volgende snelheidsverhoging.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Levensbedreigende overgevoeligheid (anafylactische reactie) voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Immunogeniciteit

Aangezien agalsidase bèta (r-hαGAL) een recombinant eiwit is, wordt verwacht dat patiënten met weinig of geen residuele enzymactiviteit IgG-antilichamen ontwikkelen. Het merendeel van de patiënten ontwikkelde binnen 3 maanden na de eerste infusie met Fabrazyme IgG-antilichamen voor

r-hαGAL. In de loop van de tijd vertoonde het merendeel van de seropositieve patiënten in klinische onderzoeken een neerwaartse trend in titerwaarden (op basis van een  $\geq 4$ -voudige afname in titerwaarde vanaf de piekmeting tot de laatste meting) (40% van de patiënten) of ontwikkelde tolerantie (geen waarneembare antilichamen bevestigd door 2 achtereenvolgende radioimmunoprecipitatie (RIP)-assays) (14% van de patiënten) of vertoonde een plateau (35% van de patiënten).

#### Infusiegerelateerde reacties

Patiënten met antilichamen tegen r-hαGAL hebben een grotere kans op infusiegerelateerde bijwerkingen, die gedefinieerd worden als iedere bijwerking die zich op de dag van de infusie voordoet. Deze patiënten dienen voorzichtig behandeld te worden wanneer agalsidase bèta opnieuw wordt toegediend (zie rubriek 4.8). De antilichaamstatus dient regelmatig gecontroleerd te worden.

In klinische onderzoeken had zevenenzestig procent (67%) van de patiënten ten minste één infusiegerelateerde bijwerking (zie rubriek 4.8). De frequentie van infusiegerelateerde bijwerkingen nam af met de tijd. Patiënten die in klinische onderzoeken tijdens de behandeling met agalsidase bèta lichte of matig-ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen hadden, hebben de behandeling voortgezet na een verlaging van de infusiesnelheid ( $\sim 0,15$  mg/min; 10 mg/uur) en/of profylactische behandeling met antihistaminica, paracetamol, ibuprofen en/of corticosteroiden.

#### Overgevoeligheid

Zoals bij elk intraveneus eiwitgeneesmiddel kunnen overgevoeligheidsreacties optreden.

Een klein aantal patiënten heeft bijwerkingen ondervonden die wijzen op type I overgevoeligheid. Als ernstige allergische of anafylactische reacties optreden, moet onmiddellijke stopzetting van de toediening van Fabrazyme worden overwogen en moet met een gepaste behandeling worden begonnen. De huidige medische standaarden voor een noodbehandeling dienen in acht te worden genomen. Door de behandeling voorzichtig voort te zetten kon Fabrazyme opnieuw toegediend worden aan alle 6 patiënten die in een klinisch onderzoek positief testten voor IgE-antilichamen of een positieve huidtest hadden op Fabrazyme. In dit onderzoek werd de behandeling met Fabrazyme aanvankelijk met een lage dosis en een lage infusiesnelheid ( $1/2$  therapeutische dosis bij  $1/25$  van de aanvankelijke standaard aanbevolen snelheid) voortgezet. Wanneer de patiënt de infusie eenmaal verdraagt, kan de dosis verhoogd worden tot de therapeutische dosis van 1 mg/kg en kan de infusiesnelheid verhoogd worden door langzaam omhoog te titreren, voor zover de patiënt dit verdragen kan.

#### Patiënten met vergevorderde nierziekte

Het effect van een behandeling met Fabrazyme op de nieren is mogelijk beperkt bij patiënten met vergevorderde nierziekte.

#### Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen interactiestudies en geen in-vitro-metabolisme-onderzoeken uitgevoerd. Gezien de wijze waarop agalsidase bèta wordt gemetaboliseerd, is het onwaarschijnlijk dat door cytochroom-P450 gemedieerde geneesmiddeleninteracties zullen plaatsvinden.

Fabrazyme mag niet worden toegediend samen met chloroquine, amiodaron, benoquine of gentamicine vanwege een theoretische kans op een inhibitie van intracellulaire activiteit van  $\alpha$ -galactosidase A.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van agalsidase bèta bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Fabrazyme te vermijden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Agalsidase bèta wordt uitgescheiden in de moedermelk. Niet bekend is welk effect agalsidase bèta op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Fabrazyme moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de potentiële effecten van Fabrazyme op verminderde vruchtbaarheid te beoordelen.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Fabrazyme heeft mogelijk een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen op de dag van toediening van Fabrazyme, omdat duizeligheid, slaperigheid, vertigo en syncope kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Aangezien agalsidase bèta (r-h $\alpha$ GAL) een recombinant eiwit is, wordt verwacht dat patiënten met weinig of geen residuele enzymactiviteit IgG-antilichamen ontwikkelen. Patiënten met antilichamen tegen r-h $\alpha$ GAL hebben een grotere kans op infusiegerelateerde bijwerkingen. Een klein aantal patiënten heeft bijwerkingen ondervonden die wijzen op onmiddellijke (type I) overgevoeligheid (zie rubriek 4.4).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen waren onder meer koude rillingen, pyrexie, het koud hebben, misselijkheid, braken, hoofdpijn en paresthesie. Zevenenzestig procent (67%) van de patiënten had ten minste één infusiegerelateerde bijwerking. Er werden anafylactoïde reacties gemeld in de periode na het in de handel brengen.

### Opsomming van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die zijn gemeld in klinische studies bij in totaal 168 patiënten (154 mannen en 14 vrouwen) die met Fabrazyme werden behandeld, dat werd toegediend als een dosis van 1 mg/kg elke 2 weken voor minimaal één infuus tot maximaal 5 jaar, staan beschreven in de onderstaande tabel per Systeem / Orgaanklasse en frequentie (zeer vaak  $\geq 1/10$ , vaak  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$  en soms  $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ). Gezien het relatief geringe aantal behandelde patiënten, wordt het optreden van een bijwerking bij één patiënt gedefinieerd als ‘soms’. Bijwerkingen die alleen tijdens de post-marketingperiode zijn gemeld, worden ook in onderstaande tabel vermeld bij de frequentiecategorie “niet bekend” (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen waren meestal licht tot matig van aard.

**Frequentie van bijwerkingen van de behandeling met Fabrazyme**

| Systeem/orgaanklassen  | Zeer vaak              | Vaak  | Soms   | Niet bekend                    |
|--|------------------------|---|--|--------------------------------|
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>                     |                        | nasofaryngitis  | rhinitis   |                                |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen</b>                                 |                        |   |  | anafylactische reactie         |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>                                  | hoofdpijn, paresthesia | duizeligheid, slaperigheid, hypo-esthesie, brandend gevoel, lethargie, syncope  | hyperesthesie, tremor  |                                |
| <b>Oogaandoeningen</b>   | ---                    | toegenomen tranenvloed  | jeuk aan de ogen, oculaire hyperemie   |                                |
| <b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>                      | ---                    | tinnitus, vertigo   | auriculaire zwelling, oorpijn  |                                |
| <b>Hartaandoeningen</b>  | ---                    | tachycardie, hartkloppingen, bradycardie  | sinusbradycardie   | ---                            |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>                                      | ---                    | blozen, hypertensie, bleekheid, hypotensie, opvliegers  | perifere koudheid  | ---                            |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> | ---                    | dyspnoe, verstopte neus, beklemd gevoel op de keel, piepende ademhaling, hoesten, exacerbatie van dyspnoe                     | bronchospasmen, faryngolaryngeale pijn, rhinorrhoea, tachypnoe, congestie van de bovenste luchtwegen   | hypoxie                        |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>                              | misselijkheid, braken  | buikpijn, pijn in de bovenbuik, last van de buik, last van de maag, orale hypo-esthesie, diarree                              | dyspepsie, dysfagie  | ---                            |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>                            | ---                    | pruritus, urticaria, uitslag, erytheem, algehele pruritus, angioneurotisch oedeem, gezwollen gezicht, maculopapulaire uitslag | livedo reticularis, erythemateuze uitslag, pruritische uitslag, verkleuring van de huid, huidproblemen | leukocytoclastische vasculitis |

|   |                                    |  |  |                               |
|---|------------------------------------|--|--|-------------------------------|
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>   | ---                                | pijn in ledematen, myalgia, rugpijn, spierspasmen, arthralgia, gespannen spieren, musculoskeletale stijfheid                                 | musculoskeletale pijn  | ---                           |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>  | rillingen, koorts, het koud hebben | vermoeidheid, ongemakkelijk gevoel op de borst, heet gevoel, perifeer oedeem, pijn, asthenie, pijn op de borst, gezichtsoedeem, hyperthermia | heet en koud gevoel, griepachtige symptomen, pijn op de plaats van de infusie, reactie op de plaats van de infusie, trombose op de plaats van de injectie, malaise, oedeem | ---                           |
| <b>Onderzoeken</b>  |                                    |  |  | verminderde zuurstofsaturatie |
| <p>Voor deze tabel wordt <math>\geq 1\%</math> gedefinieerd als bijwerkingen die optreden bij 2 of meer patiënten.<br/>De bijwerkingsterminologie is gebaseerd op de Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).</p> |                                    |  |  |                               |

### Beschrijving van selectieve bijwerkingen

#### *Infusiegerelateerde bijwerkingen*

Infusiegerelateerde bijwerkingen bestonden voornamelijk uit koorts en koude rillingen. Overige symptomen bestonden uit lichte of matige dyspneu, hypoxie (verminderde zuurstofsaturatie), een beklemmend gevoel op de keel, een ongemakkelijk gevoel op de borst, roodheid van het gezicht, pruritus, urticaria, oedeem van het gezicht, angioneurotisch oedeem, rhinitis, bronchospasmen, tachypneu, piepende ademhaling, hoge bloeddruk, lage bloeddruk, tachycardie, hartkloppingen, buikpijn, misselijkheid, braken, infusiegerelateerde pijn, waaronder pijn aan de extremiteiten, myalgie en hoofdpijn.

De infusiegerelateerde bijwerkingen werden behandeld door verlaging van de infusiesnelheid gecombineerd met de toediening van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), antihistaminica en/of corticosteroïden. Zevenenzestig procent (67%) van de patiënten ondervond ten minste één infusiegerelateerde bijwerking. De frequentie van deze bijwerkingen nam met de tijd af. De meeste van deze bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan de vorming van IgG-antilichamen en/of complementactivering. Bij een beperkt aantal patiënten zijn IgE-antilichamen aangetoond (zie rubriek 4.4).

### Pediatrische patiënten

Er is beperkte informatie uit klinische studies die suggereert dat het veiligheidsprofiel van een behandeling met Fabrazyme bij kinderen van 5 tot 7 jaar, behandeld met 0,5 mg/kg om de 2 weken of met 1,0 mg/kg om de 4 weken, vergelijkbaar is met dat van patiënten (ouder dan 7) behandeld met 1,0 mg/kg om 2 weken.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden



gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

In klinische studies zijn doses tot 3 mg/kg lichaamsgewicht gebruikt.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige producten voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, enzymen.

ATC-code: A16AB04.

#### De ziekte van Fabry

De ziekte van Fabry is een erfelijke, heterogene en multisystemische, progressieve ziekte die zowel mannen als vrouwen treft. De ziekte wordt gekenmerkt door een tekort aan  $\alpha$ -galactosidase. Verminderde of afwezige activiteit van  $\alpha$ -galactosidase leidt tot de aanwezigheid van verhoogde concentraties GL-3 en de daarmee samenhangende oplosbare vorm lyso-GL-3 in plasma en tot ophoping van GL-3 in de lysosomen van veel celtypen waaronder endotheel- en parenchymcellen, wat uiteindelijk leidt tot een levensbedreigende klinische verslechtering als gevolg van nier-, hart- en cerebrovasculaire complicaties.

#### Werkingsmechanisme

Met behulp van enzym-substitutie therapie zal de enzymactiviteit zo ver hersteld worden dat het ophopende substraat in de orgaanweefsels wordt geklaard; hierdoor wordt de progressieve achteruitgang van de functie van deze organen voorkomen, gestabiliseerd of teruggedrongen voor er onherstelbare schade van deze organen opgetreden is.

Na intraveneuze infusie wordt agalsidase bèta snel uit de circulatie verwijderd en in de lysosomen van de vasculaire endotheelcellen en van de parenchymcellen opgenomen, waarschijnlijk via de receptoren voor mannose-6-fosfaat, mannose en asialoglycoproteïne.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en de veiligheid van Fabrazyme werd beoordeeld in twee onderzoeken bij kinderen, één doseringsonderzoek, twee dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken, één open-label vervolgonderzoek bij zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten en gepubliceerde wetenschappelijke literatuur.

Bij het onderzoek voor het vaststellen van de juiste dosering werden de effecten van 0,3; 1,0 en 3,0 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal in de twee weken en van 1,0 en 3,0 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal in de twee dagen beoordeeld. Bij alle doses was een verlaging van het GL-3-niveau waargenomen in de nieren, het hart, de huid en het plasma. Klaring van GL-3 uit het plasma vond plaats op een dosisafhankelijke wijze, maar was minder consistent bij een dosis van 0,3 mg/kg lichaamsgewicht. Bovendien waren infusiegerelateerde bijwerkingen dosisafhankelijk.

Bij het eerste placebogecontroleerde klinische onderzoek van 58 Fabry-patiënten met klassiek fenotype (56 mannen en 2 vrouwen), was Fabrazyme effectief in het klaren van GL-3 uit het vasculair endotheel van de nieren, na een behandeling van 20 weken. Deze klaring werd bereikt bij 69% (20/29) van de met Fabrazyme behandelde patiënten, maar bij geen van de placebopatiënten ( $p < 0,001$ ). Deze bevinding werd verder ondersteund door een statistisch significante afname van GL-3-stapeling in de nieren, het hart en de huid als totaal en in de organen afzonderlijk bij patiënten die met agalsidase bèta

waren behandeld vergeleken met placebopatiënten ( $p < 0,001$ ). Langdurige klaring van GL-3 uit het vasculair endotheel van de nieren na een behandeling met agalsidase bèta werd aangetoond in de open-label vervolgonderzoek. Dit werd bij 47 van de 49 patiënten (96%) met beschikbare informatie bereikt na 6 maanden en in 8 van 8 patiënten (100%) met beschikbare informatie aan het eind van het onderzoek (tot maximaal 5 jaar behandeling). Klaring van GL-3 werd ook bereikt in verschillende andere celtypen in de nieren. Plasma GL-3-spiegels werden met behandeling snel genormaliseerd en bleven gedurende 5 jaar op normale waarden.

De nierfunctie, zoals gemeten door de glomerulaire filtratiesnelheid, het serumcreatininegehalte en proteïnurie, bleef bij het merendeel van de patiënten stabiel. Het effect van de behandeling met Fabrazyme op de nierfunctie was echter beperkt bij sommige patiënten met vergevorderde nieraandoeningen.

Hoewel er geen specifiek onderzoek is verricht om het effect op neurologische aandoeningen en symptomen te evalueren, suggereren de resultaten dat patiënten mogelijk minder pijn en een betere kwaliteit van leven hebben na een enzymvervangende behandeling.

Een ander dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 82 Fabry-patiënten met klassiek fenotype (72 mannen en 10 vrouwen) werd uitgevoerd om vast te stellen of Fabrazyme de mate van het optreden van nier-, hart- of cerebrovasculaire aandoeningen of overlijden, reduceert. Het aantal klinische gebeurtenissen was aanzienlijk lager bij de met Fabrazyme behandelde patiënten, vergeleken met de placebobehandelde patiënten (risicovermindering = 53% intent-to-treat populatie ( $p = 0,0577$ ); risicovermindering = 61% per-protocol populatie ( $p = 0,0341$ )). Dit resultaat was consistent voor nier-, hart- en cerebrovasculaire gebeurtenissen.

Twee grote observationele onderzoeken volgden een groep patiënten ( $n = 89$  tot  $105$ ) die op een standaarddosis Fabrazyme ( $1,0$  mg/kg elke 2 weken) bleven of werden toegewezen aan een verlaagde dosis Fabrazyme ( $0,3$ - $0,5$  mg/kg elke 2 weken) gevolgd door een overstap naar agalsidase alfa ( $0,2$  mg/kg elke 2 weken) of een rechtstreekse overstap naar agalsidase alfa ( $0,2$  mg/kg elke 2 weken). Als gevolg van de observationele, multicentrische opzet van deze onderzoeken, uitgevoerd in een real-world klinische setting, zijn er verstoringen factoren die van invloed zijn op de interpretatie van de resultaten, waaronder de selectie van patiënten en toewijzing van de behandelingsgroepen, en de beschikbare parameters tussen de centra in de loop van de tijd. Omdat de ziekte van Fabry zo zeldzaam is, overlappen de onderzoekspopulaties elkaar en betrof het kleine behandelingsgroepen in de respectievelijke onderzoeken. Daarnaast bleven de meeste patiënten met ernstiger vormen, met name mannen, op de standaarddosis Fabrazyme. Een overstap naar andere behandelingen kwam vaker voor bij patiënten met minder ernstige ziekte en bij vrouwen. Vergelijkingen tussen de groepen dient men daarom behoedzaam te interpreteren.

De groep met de standaarddosis Fabrazyme vertoonde geen belangrijke veranderingen in cardiale, renale of neurologische orgaanfuncties of in symptomen die samenhangen met de ziekte van Fabry. Vergelijkbaar werden geen belangrijke veranderingen waargenomen in cardiale of neurologische functies bij patiënten in de groep met verlaagde dosis Fabrazyme. Echter zag men verslechtering van de renale parameters, zoals gemeten d.m.v. de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) bij patiënten die werden behandeld met een lagere dosis ( $p < 0,05$ ). De jaarlijkse afnames in eGFR werden afgezwakt bij patiënten die teruggingen naar de standaarddosis Fabrazyme. Deze resultaten komen overeen met bewijs uit een 10 jaar durende opvolging van het Canadian Fabry Disease Initiative Registry.

In de observationele onderzoeken werd een toename waargenomen van symptomen die samenhangen met de ziekte van Fabry (bijv. gastro-intestinale pijn, diarree) bij patiënten die een dosisverlaging van agalsidase beta hadden gekregen.

In de post-marketing setting is ook ervaring verkregen bij patiënten die de behandeling met Fabrazyme zijn begonnen met een dosis van  $1$  mg/kg om de twee weken en die vervolgens gedurende langere tijd een lagere dosis hebben ontvangen. Bij sommige van deze patiënten werd een toename van sommige van de volgende symptomen spontaan gemeld: pijn, paresthesia en diarree, en afwijkingen aan hart,

centraal zenuwstelsel en nieren. Deze gemelde symptomen komen overeen met het natuurlijke verloop van de ziekte van Fabry.

In de analyse die werd uitgevoerd binnen het Fabry Registry waren de incidenties van de eerste ernstige klinische manifestaties bij klassieke mannelijke met Fabrazyme behandelde patiënten met blijvende IgG-antilichamen tegen agalsidase bèta respectievelijk 43,98 (18,99; 86,66), 48,60 (32,03; 70,70) en 56,07 (30,65; 94,07) per 1000 persoonsjaren in de voor lage, middelmatige en hoge piek getitreerde groepen. Deze waargenomen verschillen waren niet statistisch significant.

### Pediatrische patiënten

In een open-label pediatriesch onderzoek werden zestien patiënten met de ziekte van Fabry (8-16 jaar; 14 jongens en 2 meisjes) gedurende één jaar behandeld met 1,0 mg/kg om de 2 weken. Bij alle patiënten met een opeenhoping van GL-3 op het beginpunt werd GL-3-klaring uit het vasculair endotheel van de opperhuid bereikt. De 2 vrouwelijke patiënten hadden weinig of geen GL-3-oophoping in het vasculair endotheel van de opperhuid op het beginpunt, waardoor deze conclusie alleen geldt voor de mannelijke patiënten.

In een bijkomend 5-jaar open-label pediatriesch onderzoek, werden 31 mannelijke patiënten in de leeftijd van 5 tot 18 jaar vóór het begin van de klinische symptomen betreffende belangrijke organen gerandomiseerd en behandeld met twee lagere doseringsschema's van agalsidase bèta bestaande uit 0,5 mg/kg om de 2 weken of 1,0 mg/kg om de 4 weken. De resultaten waren vergelijkbaar tussen de twee onderzoeksgroepen. GL-3 scores in het oppervlakkig capillair endotheel van de huid werden gereduceerd tot nul of bleven op 0 op alle meetpunten na de behandeling bij 19/27 patiënten, die de studie zonder dosisverhoging afrondden. In een subgroep van 6 patiënten werden nierbiopsies gedaan aan het beginpunt en na 5 jaar: in totaal werden capillair endotheel GL-3 scores van de nier teruggebracht tot nul, maar zeer variabele effecten werden waargenomen voor podocyten GL-3, met een reductie bij 3 patiënten. Tien (10) patiënten voldeden aan de dosisverhogingscriteria volgens protocol, twee (2) kregen een dosisverhoging naar de aanbevolen dosis van 1,0 mg/kg om de twee weken.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na intraveneuze toediening bij volwassenen van agalsidase bèta met doses van 0,3 mg, 1 mg en 3 mg/kg lichaamsgewicht namen de AUC-waarden ten opzichte van de dosis meer dan evenredig toe als gevolg van een verminderde klaring, wat wijst op een verzadigde klaring. De eliminatiehalfwaardetijd was dosisonafhankelijk en varieerde van 45 tot 100 minuten.

Na intraveneuze toediening bij volwassenen van agalsidase bèta met een infusietijd van ca. 300 minuten en met een dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht elke 2 weken varieerden de gemiddelde maximale plasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) van 2000 tot 3500 ng/ml, terwijl de  $AUC_{inf}$  varieerde van 370 tot 780  $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ . Vss varieerde van 8.3-40.8 l, de plasmaklaring varieerde van 119-345 ml/min en de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd varieerde van 80 tot 120 minuten.

Agalsidase bèta is een eiwit en wordt naar verwachting metabolisch afgebroken door middel van hydrolyse van peptiden. Daarom wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie in een klinisch significante mate invloed zal hebben op de farmacokinetiek van agalsidase bèta. Eliminatie van agalsidase bèta via de nieren wordt gezien als een klaringsweg van ondergeschikt belang.

## Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van Fabrazyme werden ook geëvalueerd in twee pediatrische onderzoeken. In een van deze onderzoeken werden 15 kinderen van 8,5 tot 16 jaar met een gewicht van 27,1 tot 64,9 kg en met beschikbare farmacokinetische gegevens behandeld met 1,0 mg/kg om twee weken. De agalsidase bèta-klaring werd in deze populatie niet beïnvloed door het gewicht van de kinderen. De CL-uitgangswaarde van de klaring was 77 ml/min met een steady state verdelingsvolume (Vss) van 2,6 l. De halfwaardetijd was 55 min. Na IgG-seroconversie nam de plasmaklaring (CL) af tot 35 ml/min, Vss nam toe tot 5,4 l en de halfwaardetijd nam toe tot 240 min. Het netto effect van deze veranderingen na seroconversie was een 2- tot 3-voudige toename in de blootstelling op basis van AUC (oppervlak onder de curve) en  $C_{\max}$  (maximum serumconcentratie). Patiënten met een toename in blootstelling na seroconversie vertoonden geen onverwachte veiligheidsproblemen.

In een ander onderzoek werden 30 pediatrische patiënten van 5 tot 18 jaar met beschikbare farmacokinetische gegevens behandeld met twee lagere doseringsschema's van 0,5 mg/kg om de 2 weken en 1,0 mg/kg om de 4 weken. De gemiddelde CL (plasmaklaring) bedroeg respectievelijk 4,6 en 2,3 ml/min/kg, de gemiddelde Vss bedroeg respectievelijk 0,27 en 0,22 l/kg, en de gemiddelde halfwaardetijd bedroeg respectievelijk 88 en 107 minuten. Na IgG-seroconversie was er geen duidelijke verandering in CL (resp. +24% en +6%), terwijl het Vss 1,8 en 2,2 keer hoger was, met het netto effect dat er een geringe verlaging in  $C_{\max}$  (tot resp. -34% en -11%) en geen verandering in AUC (resp. -19% en -6%) plaatsvond.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden, op basis van onderzoeken naar de veiligheid van het geneesmiddel, de toxiciteit van enkelvoudige doses, de toxiciteit na herhaalde toediening en de embryonale/foetale toxiciteit, niet op een speciaal risico voor mensen. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd aangaande andere ontwikkelingsstadia. Genotoxische en carcinogene effecten worden niet verwacht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol (E421)  
Natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat (E339)  
Dinatriumfosfaat-heptahydraat (E339)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen in dezelfde infusie gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### Gereconstitueerde en verdunde oplossingen

Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslag tijdens gebruik en de condities van het geneesmiddel vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De gereconstitueerde oplossing kan niet worden bewaard en zal zo snel mogelijk verdund moeten worden. De verdunde oplossing kan maximaal 24 uur bij 2°C – 8°C bewaard worden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### Fabrazyme 35 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Fabrazyme 35 mg wordt geleverd in doorzichtige 20 ml-flacons van type I-glas. De sluiting bestaat uit een stop van gesiliconiseerd butylrubber en een aluminium afsluiter met een plastic flip-off kapje.

Verpakkingsgrootten: 1, 5 en 10 flacons per doos.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### Fabrazyme 5 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Fabrazyme 5 mg wordt geleverd in doorzichtige 5 ml-flacons van type I-glas. De sluiting bestaat uit een stop van gesiliconiseerd butylrubber en een aluminium afsluiter met een plastic flip-off kapje.

Verpakkingsgrootten: 1, 5 en 10 flacons per doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie moet met water voor injecties worden gereconstitueerd, verdund met 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie en moet vervolgens door middel van intraveneuze infusie worden toegediend. Een aseptische techniek moet worden toegepast.

Het aantal flacons dat moet worden gereconstitueerd op basis van het gewicht van de individuele patiënt moet worden bepaald, en het benodigde aantal flacons moet uit de koelkast worden gehaald om ze op kamertemperatuur te laten komen (in ongeveer 30 minuten). Elke flacon Fabrazyme is slechts voor eenmalig gebruik.

### *Reconstitutie*

### Fabrazyme 35 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke flacon Fabrazyme 35 mg moet met 7,2 ml water voor injecties worden gereconstitueerd. Het met kracht terechtkomen van water voor injectie op het poeder en het schuimen van de oplossing moet worden vermeden. Dit wordt bereikt door het water voor injectie langzaam en druppelsgewijs langs de binnenkant van de flacon toe te voegen en niet rechtstreeks op het lyofilisaat. Iedere flacon moet voorzichtig worden gekanteld en gerold. De flacon mag niet worden omgedraaid, rondgedraaid of geschud.

### Fabrazyme 5 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke flacon Fabrazyme 5 mg moet met 1,1 ml water voor injecties worden gereconstitueerd. Het met kracht terechtkomen van water voor injectie op het poeder en het schuimen van de oplossing moet worden vermeden. Dit wordt bereikt door het water voor injectie langzaam en druppelsgewijs langs de binnenkant van de flacon toe te voegen en niet rechtstreeks op het lyofilisaat. Iedere flacon moet voorzichtig worden gekanteld en gerold. De flacon mag niet worden omgedraaid, rondgedraaid of geschud.

De gereconstitueerde oplossing bevat 5 mg agalsidase bèta per ml en ziet eruit als een heldere, kleurloze oplossing. De pH van de gereconstitueerde oplossing is ongeveer 7,0. Vóór verdere verdunning moet de gereconstitueerde oplossing in elke flacon visueel worden geïnspecteerd op vaste deeltjes en verkleuring. De oplossing mag niet worden gebruikt als vreemde deeltjes worden waargenomen of als de oplossing verkleurd is.

Het verdient aanbeveling de flacons na reconstitutie onmiddellijk te verdunnen, om de vorming van eiwitdeeltjes op langere termijn te voorkomen.

### *Verdunning*

#### Fabrazyme 35 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Voor u het gereconstitueerde volume Fabrazyme, dat nodig is voor de dosis van de patiënt, toevoegt, wordt aangeraden een gelijk volume aan oplossing voor injectie van 0,9% natriumchloride uit de infusiezak te verwijderen.

De luchtruimte in de infusiezak moet worden verwijderd om het raakvlak tussen lucht en vloeistof te minimaliseren.

7,0 ml (gelijk aan 35 mg) van de gereconstitueerde oplossing moet langzaam uit elke flacon worden opgenomen tot aan het totale volume, dat benodigd is voor de dosis van de patiënt. Er mogen geen filternaalden worden gebruikt en schuimen moet worden voorkomen.

De gereconstitueerde oplossing moet langzaam rechtstreeks in de 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie worden geïnjecteerd (niet in enige resterende luchtruimte) tot een eindconcentratie van 0,05 mg/ml en 0,7 mg/ml. Het totale volume van de 0,9% natriumchloride oplossing voor infusie (tussen 50 en 500 ml) moet worden bepaald op basis van de individuele dosis. Voor doses lager dan 35 mg moet een minimum van 50 ml worden gebruikt, voor doses van 35 tot 70 mg moet een minimum van 100 ml worden gebruikt, voor doses van 70 tot 100 mg moet een minimum van 250 ml worden gebruikt en voor doses van meer dan 100 mg moet 500 ml worden gebruikt. De infusiezak moet voorzichtig worden omgedraaid of zachtjes worden gemasseerd om de verdunde oplossing te mengen. De infusiezak mag niet worden geschud of excessief worden geagiteerd.

#### Fabrazyme 5 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Voor u het gereconstitueerde volume Fabrazyme, dat nodig is voor de dosis van de patiënt, toevoegt, wordt aangeraden een gelijk volume aan oplossing voor injectie van 0,9% natriumchloride uit de infusiezak te verwijderen.

De luchtruimte in de infusiezak moet worden verwijderd om het raakvlak tussen lucht en vloeistof te minimaliseren.

1,0 ml (gelijk aan 5 mg) van de gereconstitueerde oplossing moet langzaam uit elke flacon worden opgenomen tot aan het totale volume, dat benodigd is voor de dosis van de patiënt. Er mogen geen filternaalden worden gebruikt en schuimen moet worden voorkomen.

De gereconstitueerde oplossing moet langzaam rechtstreeks in de 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie worden geïnjecteerd (niet in enige resterende luchtruimte) tot een eindconcentratie van 0,05 mg/ml en 0,7 mg/ml. Het totale volume van de 0,9% natriumchloride oplossing voor infusie (tussen 50 en 500 ml) moet worden bepaald op basis van de individuele dosis. Voor doses lager dan 35 mg moet een minimum van 50 ml worden gebruikt, voor doses van 35 tot 70 mg moet een minimum van 100 ml worden gebruikt, voor doses van 70 tot 100 mg moet een minimum van 250 ml worden gebruikt en voor doses van meer dan 100 mg moet enkel 500 ml worden gebruikt. De infusiezak moet voorzichtig worden omgedraaid of zachtjes worden gemasseerd om de verdunde oplossing te mengen. De infusiezak mag niet worden geschud of excessief worden geagiteerd.

### *Toediening*

Het wordt aanbevolen de verdunde oplossing via een in-line laag eiwitbindend filter van 0,2 µm toe te dienen om eiwitdeeltjes te verwijderen; dit leidt niet tot een verlies aan activiteit van agalsidase bèta.

Aanvankelijk mag de i.v. infusiesnelheid niet hoger zijn dan 0,25 mg/min (15 mg/uur). De infusiesnelheid kan worden vertraagd in het geval van infusiegerelateerde reacties.

Nadat de tolerantie in de patiënt goed is vastgesteld, mag de infusiesnelheid bij elke opeenvolgende infusie in stappen van 0,05 tot 0,083 mg/min (stappen van 3 tot 5 mg/uur) worden verhoogd. In klinische onderzoeken met klassieke patiënten werd de infusiesnelheid stapsgewijs verhoogd om een minimale duur van 2 uur te bereiken. Dit werd bereikt na 8 initiële infusies met 0,25 mg/min (15 mg/uur), zonder enige infusiegerelateerde reacties, verandering in infusiesnelheid of onderbreking van de infusie. Een verdere afname van de infusietijd tot 1,5 uur was toegestaan voor patiënten zonder nieuwe infusiegerelateerde reacties tijdens de laatste 10 infusies of gemelde ernstige bijwerkingen binnen de laatste 5 infusies. Elke snelheidsverhoging van 0,083 mg/min (~5 mg/uur) werd gehandhaafd gedurende 3 opeenvolgende infusies, zonder nieuwe infusiegerelateerde reacties, verandering in infusiesnelheid of onderbreking van de infusie, vóór de volgende snelheidsverhoging.

Voor patiënten die < 30 kg wegen, moet de maximale infusiesnelheid op 0,25 mg/min (15 mg/uur) blijven.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 augustus 2001  
Datum van laatste verlenging: 28 juli 2006

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN)  
EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Ierland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN  
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2)

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE  
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG  
EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-aanpassing samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het gebruik van Fabrazyme in een lidstaat in de thuissetting, dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen tot overeenstemming te komen met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en het formaat van het educatieve programma, waaronder de communicatiemedia, de distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient ervoor te zorgen dat, in elke lidstaat waar Fabrazyme in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, waarvan wordt verwacht dat ze Fabrazyme gaan voorschrijven, het onderstaande educatief pakket ontvangen, met inbegrip van gidsen voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers.

**Educatief materiaal voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg:**

Educatieve materialen voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg bevatten de volgende onderdelen:

- De gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- De samenvatting van de productkenmerken

**De gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Om het risico van overgevoeligheidsreacties en medicatiefouten in de thuisinfusiesetting te verlagen, moet de gids voor zorgbeoefenaren in de gezondheidszorg de volgende belangrijke veiligheidsinformatie bevatten om hen te ondersteunen (bij het voorschrijven en/of toedienen van Fabrazyme) bij de behandeling van patiënten die Fabrazyme in de thuissetting krijgen:

**Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die FABRAZYME voorschrijven:**

- Informatie over het risico van medicatiefouten die mogelijk verband houden met het gebruik van Fabrazyme in de thuissetting,
- Criteria om geschiktheid voor thuisinfusie te bepalen,
- Gebruik van het logboek,
- Informatie over het belang om alle patiënten die thuisinfusies krijgen met Fabrazyme te voorzien van informatiemateriaal voor de patiënt.

**Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die FABRAZYME toedienen:**

- Informatie over het risico van medicatiefouten die mogelijk verband houden met het gebruik van Fabrazyme in de thuissetting, met nadruk op de acties die nodig zijn om medicatiefouten te voorkomen die zich kunnen voordoen in de thuissetting,
- Informatie over het risico van overgevoeligheidsreacties, waaronder de klachten en verschijnselen van overgevoeligheid en de aanbevolen acties wanneer verschijnselen zich voordoen,
- Gebruik van het logboek,
- Informatie over de bereiding en toediening van de Fabrazyme-infusie,
- Training over de bereiding en toediening van de Fabrazyme-infusie (voor patiënten die zichzelf het geneesmiddel gaan toedienen),
- Informatie over het belang om alle patiënten die thuisinfusies krijgen met Fabrazyme te voorzien van informatiemateriaal voor de patiënt.

**Educatief materiaal voor patiënten:**

De educatieve materialen voor patiënten bevatten de volgende onderdelen:

- De patiëntengids
- De bijsluiter.

**Patiëntengids:**

De patiëntengids bevat de volgende onderdelen:

- Informatie over het risico van overgevoeligheidsreacties, waaronder de klachten en verschijnselen van overgevoeligheid en de aanbevolen acties wanneer verschijnselen zich voordoen,
- Gebruik van het logboek,
- Duidelijke stap-voor-stap instructies voor de bereiding en toediening van het geneesmiddel (alleen van toepassing voor personen die het zichzelf toedienen).

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING (1 FLACON, 5 FLACONS. 10 FLACONS)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fabrazyme 35 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie,  
agalsidase bèta

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke flacon Fabrazyme bevat een nominale waarde van 35 mg agalsidase bèta. Na reconstitutie met 7,2 ml water voor injecties bevat elke flacon Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalsidase bèta.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Mannitol (E421)  
Natriumdihydrogeenfosfaat monohydraat (E339)  
Dinatriumfosfaat heptahydraat (E339)  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 flacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.  
5 flacons met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.  
10 flacons met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Eventueel resterende oplossing moet worden vernietigd.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/188/001 1 flacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
EU/1/01/188/002 5 flacons met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
EU/1/01/188/003 10 flacons met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Fabrazyme 35 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)**

Fabrazyme 35 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie,  
agalsidase bèta  
Intraveneus gebruik.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING (1 FLACON, 5 FLACONS, 10 FLACONS)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fabrazyme 5 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie,  
agalsidase bèta

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke flacon Fabrazyme bevat een nominale waarde van 5 mg agalsidase bèta. Na reconstitutie met 1,1 ml water voor injecties bevat elke flacon Fabrazyme 5 mg/ml agalsidase bèta.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Mannitol (E421)  
Natriumdihydrogeenfosfaat monohydraat (E339)  
Dinatriumfosfaat heptahydraat (E339)  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 flacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.  
5 flacons met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.  
10 flacons met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Eventueel resterende oplossing moet worden vernietigd.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/188/004 1 flacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
EU/1/01/188/005 5 flacons met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
EU/1/01/188/006 10 flacons met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Fabrazyme 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)**

Fabrazyme 5 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie,  
agalsidase bèta  
Intraveneus gebruik.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Fabrazyme 35 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie agalsidase bèta**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Fabrazyme en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en aanvullende informatie

#### **1. Wat is Fabrazyme en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Fabrazyme bevat het werkzame bestanddeel agalsidase bèta en wordt gebruikt als enzymvervangings therapie bij de ziekte van Fabry, waarbij de enzymactiviteit van  $\alpha$ -galactosidase ontbreekt of lager is dan normaal. Als u aan de ziekte van Fabry lijdt, wordt een vetachtige substantie, genaamd globotriaosylceramide (GL-3), niet uit de cellen van uw lichaam verwijderd en gaat zich ophopen in de wanden van de bloedvaten van uw organen.

Fabrazyme is geïndiceerd voor gebruik als langdurige enzymvervangings therapie bij patiënten bij wie is vastgesteld dat ze aan de ziekte van Fabry lijden.

Fabrazyme is geïndiceerd bij volwassenen, kinderen en adolescenten vanaf 8 jaar.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Als u met Fabrazyme wordt behandeld, kunt u reacties als gevolg van de infusie krijgen. Een reactie als gevolg van de infusie is een bijwerking die optreedt tijdens de infusie of tot het einde van de dag van infusie (zie rubriek 4). Als u een dergelijke reactie hebt, moet u **uw arts onmiddellijk op de hoogte brengen**. Het is mogelijk dat u bijkomende geneesmiddelen moet krijgen om te voorkomen dat zo'n reactie weer gebeurt.

##### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen van 0-4 jaar. De risico's en voordelen van Fabrazyme bij kinderen van 5 tot 7 jaar zijn nog niet vastgesteld, derhalve kan er geen dosis worden aanbevolen voor deze leeftijdsgroep.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Fabrazyme nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Gebruikt u naast Fabrazyme nog andere geneesmiddelen die chloroquine, amiodaron, benoquine of gentamicine bevatten? Vertel dat dan aan uw arts. Er bestaat een theoretische kans op een geringere werking van agalsidase bèta.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Er is beperkte ervaring opgedaan met het gebruik van Fabrazyme bij zwangere vrouwen. Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van Fabrazyme tijdens de zwangerschap te vermijden.

Fabrazyme komt in de moedermelk terecht. Bespreek met uw arts de risico's en voordelen van het geven van borstvoeding aan de ene kant en voortzetting van de behandeling met Fabrazyme aan de andere kant. Er zijn geen studies uitgevoerd om de effecten van Fabrazyme op de vruchtbaarheid te onderzoeken.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bestuur geen auto of ander voertuig als u duizeligheid, slaperigheid, draaiduizeligheid of flauwvallen ondervindt tijdens of kort na toediening van Fabrazyme (zie rubriek 4 ). Neem eerst contact op met uw arts.

### **Fabrazyme bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Fabrazyme wordt via een druppelinfuus in een ader toegediend (met een intraveneuze infusie). Het wordt geleverd in de vorm van een poeder dat vóór toediening met steriel water wordt gemengd (zie informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aan het einde van deze folder).

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Fabrazyme wordt uitsluitend gebruikt onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte van Fabry. Uw arts kan voorstellen dat u thuis wordt behandeld als u voldoet aan bepaalde criteria. Neem contact op met uw arts als u thuis behandeld wenst te worden.

De aanbevolen dosis Fabrazyme voor volwassenen is 1 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal om de 2 weken. Bij patiënten met een nierziekte hoeft de dosis niet te worden veranderd.

### **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De aanbevolen dosis Fabrazyme voor kinderen en adolescenten van 8-16 jaar is 1 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal om de 2 weken. Bij patiënten met een nierziekte hoeft de dosis niet te worden veranderd.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Doses van maximaal 3 mg/kg lichaamsgewicht zijn veilig gebleken.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een infusie met Fabrazyme heeft overgeslagen, neem dan contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

In klinische studies werden bijwerkingen hoofdzakelijk waargenomen terwijl patiënten het geneesmiddel toegediend kregen of kort daarna (“infusiegerelateerde reacties”). Bij een aantal patiënten werden ernstige levensbedreigende reacties (“anafylactoïde reacties”) gemeld. Wanneer u een ernstige bijwerking hebt, **raadpleeg dan onmiddellijk uw arts**.

Zeer vaak voorkomende symptomen (kunnen optreden bij meer dan 1 op 10 mensen) zijn onder meer koude rillingen, koorts, het koud hebben, misselijkheid, braken, hoofdpijn en abnormaal gevoel van de huid zoals een brandend of tintelend gevoel. Uw arts kan beslissen om de infusiesnelheid te verlagen of u bijkomende geneesmiddelen te geven om dergelijke reacties te voorkomen.

Opsomming van andere bijwerkingen:

Vaak (kan optreden bij 1 tot 10 patiënten):

- |  |                                    |                                |
|--|------------------------------------|--------------------------------|
| • pijn op de borst                           | • slaperigheid                     | • vermoeidheid                 |
| • moeizame ademhaling                        | • versnelde hartslag               | • blozen                       |
| • bleekheid                                  | • buikpijn                         | • pijn                         |
| • jeuk                                       | • rugpijn                          | • beklemd gevoel op de keel    |
| • afwijkende traanafscheiding                | • uitslag                          | • duizeligheid                 |
| • zich zwak voelen                           | • vertraagde hartslag              | • hartkloppingen               |
| • oorsuizen                                  | • lethargie                        | • verminderde pijngevoeligheid |
| • neusverstopping                            | • flauwvallen                      | • brandend gevoel              |
| • diarree                                    | • hoesten                          | • piepende ademhaling          |
| • roodheid                                   | • last van de buik                 | • urticaria                    |
| • spierpijn                                  | • gezwollen gezicht                | • pijn in de ledematen         |
| • verhoogde bloeddruk                        | • gewrichtspijn                    | • nasofaryngitis               |
| • plots opzwellen van het gezicht of de keel | • verlaagde bloeddruk              | • opvliegers                   |
| • oedeem in de ledematen                     | • ongemakkelijk gevoel op de borst | • heet gevoel                  |
| • duizeligheid                               | • gezichtsoedeem                   | • hyperthermie                 |
| • last van de maag                           | • verergerde ademhalingsproblemen  | • verminderde mondgevoeligheid |
| • spierspasmen                               | • strakke spieren                  | • stijve skeletspieren         |

Soms (kan optreden bij 1 tot 100 patiënten):

- |                                       |                               |   |
|---------------------------------------|-------------------------------|---|
| • beven                               | • jeukende ogen               | • lage hartslag door geleidingsproblemen    |
| • rode ogen                           | • gezwollen oren              | • verhoogde pijngevoeligheid                |
| • oorpijn                             | • bronchospasmen              | • congestie in de bovenste luchtwegen       |
| • keelpijn                            | • loopneus                    | • rode uitslag                              |
| • snelle ademhaling                   | • maagzuur                    | • (paarse gevlekte) huidverkleuring         |
| • jeukende uitslag                    | • huidproblemen               | • koude ledematen                           |
| • warm en koud gevoel                 | • pijnlijke spieren en botten | • bloedstolsel op de plaats van de injectie |
| • moeite met slikken                  | • rhinitis                    | • huidverkleuring                           |
| • pijn op de plaats van de infusie    | • griepachtige symptomen      | • oedeem                                    |
| • reactie op de plaats van de infusie | • malaise                     |   |

Niet bekend (frequentie kan niet worden geschat aan de hand van de beschikbare gegevens)

- lager zuurstofniveau in het bloed
- ernstige ontsteking van de bloedvaten
- 

Bij sommige patiënten die in eerste instantie zijn behandeld met de aanbevolen dosis, en van wie de dosis later gedurende een langere periode is verlaagd, werden sommige symptomen van de ziekte van Fabry vaker gemeld.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

### Ongeopende flacons

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

### Opgeloste en verdunde oplossingen

De gereconstitueerde oplossing kan niet worden bewaard en moet zo snel mogelijk worden verdund. De verdunde oplossing kan maximaal 24 uur bij 2°C – 8°C worden bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is agalsidase beta; een flacon bevat 35 mg. Na reconstitutie bevat elke flacon 5 mg agalsidase bèta per ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - mannitol (E421)
  - natriumdihydrogeenfosfaat monohydraat (E339)
  - dinatriumfosfaat heptahydraat (E339).

### **Hoe ziet Fabrazyme er uit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Fabrazyme wordt geleverd als een wit tot gebroken wit poeder. Na reconstitutie is het een heldere, kleurloze vloeistof zonder vreemde deeltjes. De gereconstitueerde oplossing moet verder worden verdund. Verpakkingsgrootten: 1, 5 en 10 flacons per doos. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**



Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland  
Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**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 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 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

**Slovenija**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

#### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

#### **Gebruiksaanwijzing – reconstitutie, verdunning en toediening**

Het poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie moet met water voor injectie worden gereconstitueerd, verdund met 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie en moet vervolgens door middel van intraveneuze infusie worden toegediend.

Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslag en de condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De gereconstitueerde oplossing kan niet worden bewaard en moet meteen worden verdund; alleen de verdunde oplossing kan gedurende maximaal 24 uur bij 2 °C – 8 °C worden bewaard.

#### **Pas een aseptische techniek toe.**

1. Het aantal flacons dat moet worden gereconstitueerd dient te worden bepaald op basis van het gewicht van de individuele patiënt, en het benodigde aantal flacons dient uit de koelkast te worden gehaald om ze op kamertemperatuur te laten komen (in ongeveer 30 minuten). Iedere flacon Fabrazyme is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

#### **Reconstitutie**

2. Elke flacon Fabrazyme 35 mg dient te worden gereconstitueerd met 7,2 ml water voor injectie. Het dient te worden voorkomen dat water voor injectie met kracht op het poeder terechtkomt en dat de oplossing gaat schuimen. Dit wordt bereikt door het water voor injectie langzaam en druppelsgewijs langs de binnenkant van de flacon toe te voegen en niet rechtstreeks op het lyofilisaat. Iedere flacon moet voorzichtig worden gerold en gekanteld. De flacon dient niet te worden omgedraaid, rondgedraaid of geschud.
3. De gereconstitueerde oplossing bevat 5 mg agalsidase beta per ml en ziet eruit als een heldere, kleurloze oplossing. De pH van de gereconstitueerde oplossing is ongeveer 7,0. Vóór verdere verdunning dient de gereconstitueerde oplossing in elke flacon visueel te worden geïnspecteerd op vaste deeltjes en verkleuring. De oplossing dient niet te worden gebruikt als vreemde deeltjes worden waargenomen of als de oplossing verkleurd is.

4. Het verdient aanbeveling de flacons na reconstitutie onmiddellijk te verdunnen, om de vorming van eiwitdeeltjes op langere termijn te voorkomen.
5. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### Verdunning

6. Voor u het gereconstitueerde volume Fabrazyme, dat nodig is voor de dosis van de patiënt, toevoegt, wordt aangeraden een gelijk volume aan oplossing van 0,9% natriumchloride voor injectie uit de infusiezak te verwijderen.
7. De luchtruimte in de infusiezak dient te worden verwijderd om het raakvlak tussen lucht en vloeistof te minimaliseren.
8. Er dient langzaam 7,0 ml (gelijk aan 35 mg) van de gereconstitueerde oplossing te worden opgenomen uit elke flacon tot aan het totale volume dat benodigd is voor de dosis van de patiënt. Er dienen geen filternaalden te worden gebruikt en schuimen dient te worden voorkomen.
9. De gereconstitueerde oplossing dient langzaam rechtstreeks in de 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie (niet in enige resterende luchtruimte) te worden geïnjecteerd tot een eindconcentratie van 0,05 mg/ml tot 0,7 mg/ml. Het totale volume 0,9% natriumchlorideoplossing voor infusie (tussen 50 en 500 ml) dient te worden bepaald op basis van de individuele dosis. Voor doses lager dan 35 mg dient een minimum van 50 ml te worden gebruikt, voor doses van 35 tot 70 mg dient een minimum van 100 ml te worden gebruikt, voor doses van 70 tot 100 mg dient een minimum van 250 ml te worden gebruikt en voor doses van meer dan 100 mg dient slechts 500 ml te worden gebruikt. De infusiezak dient voorzichtig te worden omgedraaid of licht te worden gemasseerd om de verdunde oplossing te mengen. De infusiezak dient niet te worden geschud of excessief te worden geagiteerd.

### Toediening

10. Het wordt aanbevolen de verdunde oplossing via een in-line laag eiwitbindend filter van 0,2 µm toe te dienen om eiwitdeeltjes te verwijderen; dit leidt niet tot een verlies aan activiteit van agalsidase beta. Aanvankelijk mag de i.v. infusiesnelheid niet hoger zijn dan 0,25 mg/min (15 mg/uur). De infusiesnelheid kan worden vertraagd in het geval van infusiegerelateerde reacties.

Nadat de tolerantie van de patiënt goed is vastgesteld, mag de infusiesnelheid bij elke opeenvolgende infusie in stappen van 0,05 tot 0,083 mg/min (stappen van 3 tot 5 mg/uur) worden verhoogd. In klinische onderzoeken met klassieke patiënten werd de infusiesnelheid stapsgewijs verhoogd om een minimale duur van 2 uur te bereiken. Dit werd bereikt na 8 initiële infusies met 0,25 mg/min (15 mg/uur), zonder enige infusiegerelateerde reacties, verandering in infusiesnelheid of onderbreking van de infusie. Een verdere afname van de infusietijd tot 1,5 uur was toegestaan voor patiënten zonder nieuwe infusiegerelateerde reacties tijdens de laatste 10 infusies of gemelde ernstige bijwerkingen binnen de laatste 5 infusies. Elke snelheidsverhoging van 0,083 mg/min (~5 mg/uur) werd gehandhaafd gedurende 3 opeenvolgende infusies, zonder nieuwe infusiegerelateerde reacties, verandering in infusiesnelheid of onderbreking van de infusie, vóór de volgende snelheidsverhoging.

Voor patiënten die < 30 kg wegen, moet de maximale infusiesnelheid op 0,25 mg/min (15 mg/uur) blijven.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Fabrazyme 5 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie agalsidase bèta**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Fabrazyme en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en aanvullende informatie

#### **1. Wat is Fabrazyme en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Fabrazyme bevat het werkzame bestanddeel agalsidase bèta en wordt gebruikt als enzymvervangingstherapie bij de ziekte van Fabry, waarbij de enzymactiviteit van  $\alpha$ -galactosidase ontbreekt of lager is dan normaal. Als u aan de ziekte van Fabry lijdt, wordt een vetachtige substantie, genaamd globotriaosylceramide (GL-3), niet uit de cellen van uw lichaam verwijderd en gaat zich ophopen in de wanden van de bloedvaten van uw organen.

Fabrazyme is geïndiceerd voor gebruik als langdurige enzymvervangingstherapie bij patiënten bij wie is vastgesteld dat ze aan de ziekte van Fabry lijden.

Fabrazyme is geïndiceerd bij volwassenen, kinderen en adolescenten vanaf 8 jaar.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Als u met Fabrazyme wordt behandeld, kunt u reacties als gevolg van de infusie krijgen. Een reactie als gevolg van de infusie is een bijwerking die optreedt tijdens de infusie of tot het einde van de dag van infusie (zie rubriek 4 ). Als u een dergelijke reactie hebt, moet u **uw arts onmiddellijk op de hoogte brengen**. Het is mogelijk dat u bijkomende geneesmiddelen moet krijgen om te voorkomen dat zo'n reactie weer gebeurt.

##### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen van 0-4 jaar. De risico's en voordelen van Fabrazyme bij kinderen van 5 tot 7 jaar zijn nog niet vastgesteld, derhalve kan er geen dosis worden aanbevolen voor deze leeftijdsgroep.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Fabrazyme nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Gebruikt u naast Fabrazyme nog andere geneesmiddelen die chloroquine, amiodaron, benoquine of gentamicine bevatten? Vertel dat dan aan uw arts. Er bestaat een theoretische kans op een geringere werking van agalsidase bèta.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Er is beperkte ervaring opgedaan met het gebruik van Fabrazyme bij zwangere vrouwen. Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van Fabrazyme tijdens de zwangerschap te vermijden.

Fabrazyme komt in de moedermelk terecht. Bespreek met uw arts de risico's en voordelen van het geven van borstvoeding aan de ene kant en voortzetting van de behandeling met Fabrazyme aan de andere kant. Er zijn geen studies uitgevoerd om de effecten van Fabrazyme op de vruchtbaarheid te onderzoeken.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bestuur geen auto of ander voertuig als u duizeligheid, slaperigheid, draaiduizeligheid of flauwvallen ondervindt tijdens of kort na toediening van Fabrazyme (zie rubriek 4). Neem eerst contact op met uw arts.

### **Fabrazyme bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Fabrazyme wordt via een druppelinfuus in een ader toegediend (met een intraveneuze infusie). Het wordt geleverd in de vorm van een poeder dat vóór toediening met steriel water wordt gemengd (zie informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aan het einde van deze folder).

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Fabrazyme wordt uitsluitend gebruikt onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van de ziekte van Fabry. Uw arts kan voorstellen dat u thuis wordt behandeld als u voldoet aan bepaalde criteria. Neem contact op met uw arts als u thuis behandeld wenst te worden.

De aanbevolen dosis Fabrazyme voor volwassenen is 1 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal om de 2 weken. Bij patiënten met een nierziekte hoeft de dosis niet te worden veranderd.

### **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De aanbevolen dosis Fabrazyme voor kinderen en adolescenten van 8-16 jaar is 1 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal om de 2 weken. Bij patiënten met een nierziekte hoeft de dosis niet te worden veranderd.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Doses van maximaal 3 mg/kg lichaamsgewicht zijn veilig gebleken.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een infusie met Fabrazyme heeft overgeslagen, neem dan contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

In klinische studies werden bijwerkingen hoofdzakelijk waargenomen terwijl patiënten het geneesmiddel toegediend kregen of kort daarna (“infusiegerelateerde reacties”). Bij een aantal patiënten werden ernstige levensbedreigende reacties (“anafylactoïde reacties”) gemeld. Wanneer u een ernstige bijwerking hebt, **raadpleeg dan onmiddellijk uw arts**.

Zeer vaak voorkomende symptomen (kunnen optreden bij meer dan 1 op 10 mensen) zijn onder meer koude rillingen, koorts, het koud hebben, misselijkheid, braken, hoofdpijn en abnormaal gevoel van de huid zoals een brandend of tintelend gevoel. Uw arts kan beslissen om de infusiesnelheid te verlagen of u bijkomende geneesmiddelen te geven om dergelijke reacties te voorkomen.

Opsomming van andere bijwerkingen:

##### Vaak (kan optreden bij 1 tot 10 patiënten):

- |  |                                    |                                |
|--|------------------------------------|--------------------------------|
| • pijn op de borst                           | • slaperigheid                     | • vermoeidheid                 |
| • moeizame ademhaling                        | • versnelde hartslag               | • blozen                       |
| • bleekheid                                  | • buikpijn                         | • pijn                         |
| • jeuk                                       | • rugpijn                          | • beklemd gevoel op de keel    |
| • afwijkende traanafscheiding                | • uitslag                          | • duizeligheid                 |
| • zich zwak voelen                           | • vertraagde hartslag              | • hartkloppingen               |
| • oorsuizen                                  | • lethargie                        | • verminderde pijngevoeligheid |
| • neusverstopping                            | • flauwvallen                      | • brandend gevoel              |
| • diarree                                    | • hoesten                          | • piepende ademhaling          |
| • roodheid                                   | • last van de buik                 | • urticaria                    |
| • spierpijn                                  | • gezwollen gezicht                | • pijn in de ledematen         |
| • verhoogde bloeddruk                        | • gewrichtspijn                    | • nasofaryngitis               |
| • plots opzwellen van het gezicht of de keel | • verlaagde bloeddruk              | • opvliegers                   |
| • oedeem in de ledematen                     | • ongemakkelijk gevoel op de borst | • heet gevoel                  |
| • duizeligheid                               | • gezichtsoedeem                   | • hyperthermie                 |
| • last van de maag                           | • verergerde ademhalingsproblemen  | • verminderde mondgevoeligheid |
| • spierspasmen                               | • strakke spieren                  | • stijve skeletspieren         |

##### Soms (kan optreden bij 1 tot 100 patiënten):

- |                                       |                               |   |
|---------------------------------------|-------------------------------|---|
| • beven                               | • jeukende ogen               | • lage hartslag door geleidingsproblemen    |
| • rode ogen                           | • gezwollen oren              | • verhoogde pijngevoeligheid                |
| • oorpijn                             | • bronchospasmen              | • congestie in de bovenste luchtwegen       |
| • keelpijn                            | • loopneus                    | • rode uitslag                              |
| • snelle ademhaling                   | • maagzuur                    | • (paarse gevlekte) huidverkleuring         |
| • jeukende uitslag                    | • huidproblemen               | • koude ledematen                           |
| • warm en koud gevoel                 | • pijnlijke spieren en botten | • bloedstolsel op de plaats van de injectie |
| • moeite met slikken                  | • rhinitis                    | • huidverkleuring                           |
| • pijn op de plaats van de infusie    | • griepachtige symptomen      | • oedeem                                    |
| • reactie op de plaats van de infusie | • malaise                     |   |

Niet bekend (frequentie kan niet worden geschat aan de hand van de beschikbare gegevens)

- lager zuurstofniveau in het bloed
- ernstige ontsteking van de bloedvaten
- 

Bij sommige patiënten die in eerste instantie zijn behandeld met de aanbevolen dosis, en van wie de dosis later gedurende een langere periode is verlaagd, werden sommige symptomen van de ziekte van Fabry vaker gemeld.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

### Ongeopende flacons

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

### Opgeloste en verdunde oplossingen

De gereconstitueerde oplossing kan niet worden bewaard en moet zo snel mogelijk worden verdund. De verdunde oplossing kan maximaal 24 uur bij 2°C – 8°C worden bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is agalsidase beta; een flacon bevat 5 mg. Na reconstitutie bevat elke flacon 5 mg agalsidase bèta per ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - mannitol (E421)
  - natriumdihydrogeenfosfaat monohydraat (E339)
  - dinatriumfosfaat heptahydraat (E339).

### **Hoe ziet Fabrazyme er uit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Fabrazyme wordt geleverd als een wit tot gebroken wit poeder. Na reconstitutie is het een heldere, kleurloze vloeistof zonder vreemde deeltjes. De gereconstitueerde oplossing moet verder worden verdund. Verpakkingsgrootten: 1, 5 en 10 flacons per doos. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**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 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 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

**Slovenija**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

**Italia**  
Sanofi S.r.l.

**Sverige**  
Sanofi AB



Tel: 800536389

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

**Gebruiksaanwijzing – reconstitutie, verdunning en toediening**

Het poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie moet met water voor injectie worden gereconstitueerd, verdund met 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie en moet vervolgens door middel van intraveneuze infusie worden toegediend.

Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslag en de condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De gereconstitueerde oplossing kan niet worden bewaard en moet meteen worden verdund; alleen de verdunde oplossing kan gedurende maximaal 24 uur bij 2 °C – 8 °C worden bewaard.

**Pas een aseptische techniek toe.**

1. Het aantal flacons dat moet worden gereconstitueerd dient te worden bepaald op basis van het gewicht van de individuele patiënt, en het benodigde aantal flacons dient uit de koelkast te worden gehaald om ze op kamertemperatuur te laten komen (in ongeveer 30 minuten). Iedere flacon Fabrazyme is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**Reconstitutie**

2. Elke flacon Fabrazyme 5 mg dient te worden gereconstitueerd met 1,1 ml water voor injectie. Het dient te worden voorkomen dat water voor injectie met kracht op het poeder terechtkomt en dat de oplossing gaat schuimen. Dit wordt bereikt door het water voor injectie langzaam en druppelsgewijs langs de binnenkant van de flacon toe te voegen en niet rechtstreeks op het lyofilisaat. Iedere flacon moet voorzichtig worden gerold en gekanteld. De flacon dient niet te worden omgedraaid, rondgedraaid of geschud.
3. De gereconstitueerde oplossing bevat 5 mg agalsidase beta per ml en ziet eruit als een heldere, kleurloze oplossing. De pH van de gereconstitueerde oplossing is ongeveer 7,0. Vóór verdere verdunning dient de gereconstitueerde oplossing in elke flacon visueel te worden geïnspecteerd op vaste deeltjes en verkleuring. De oplossing dient niet te worden gebruikt als vreemde deeltjes worden waargenomen of als de oplossing verkleurd is.

4. Het verdient aanbeveling de flacons na reconstitutie onmiddellijk te verdunnen, om de vorming van eiwitdeeltjes op langere termijn te voorkomen.
5. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### Verdunning

6. Voor u het gereconstitueerde volume Fabrazyme, dat nodig is voor de dosis van de patiënt, toevoegt, wordt aangeraden een gelijk volume aan intraveneuze oplossing van 0,9% natriumchloride voor injectie uit de infusiezak te verwijderen.
7. De luchtruimte in de infusiezak dient te worden verwijderd om het raakvlak tussen lucht en vloeistof te minimaliseren.
8. Er dient langzaam 1,0 ml (gelijk aan 5 mg) van de gereconstitueerde oplossing te worden opgenomen uit elke flacon tot aan het totale volume dat benodigd is voor de dosis van de patiënt. Er dienen geen filternaalden te worden gebruikt en schuimen dient te worden voorkomen.
9. De gereconstitueerde oplossing dient langzaam rechtstreeks in de 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie (niet in enige resterende luchtruimte) tot een eindconcentratie van 0,05 mg/ml tot 0,7 mg/ml. Het totale volume 0,9% natriumchlorideoplossing voor infusie (tussen 50 en 500 ml) dient te worden bepaald op basis van de individuele dosis. Voor doses lager dan 35 mg dient een minimum van 50 ml te worden gebruikt, voor doses van 35 tot 70 mg dient een minimum van 100 ml te worden gebruikt, voor doses van 70 tot 100 mg dient een minimum van 250 ml te worden gebruikt en voor doses van meer dan 100 mg dient slechts 500 ml te worden gebruikt. De infusiezak dient voorzichtig te worden omgedraaid of licht te worden gemasseerd om de verdunde oplossing te mengen. De infusiezak dient niet te worden geschud of excessief te worden geagiteerd.

### Toediening

10. Het wordt aanbevolen de verdunde oplossing via een in-line laag eiwitbindend filter van 0,2 µm toe te dienen om eiwitdeeltjes te verwijderen; dit leidt niet tot een verlies aan activiteit van agalsidase beta. Aanvankelijk mag de i.v. infusiesnelheid niet hoger zijn dan 0,25 mg/min (15 mg/uur). De infusiesnelheid kan worden vertraagd in het geval van infusiegerelateerde reacties.

Nadat de tolerantie van de patiënt goed is vastgesteld, mag de infusiesnelheid bij elke opeenvolgende infusie in stappen van 0,05 tot 0,083 mg/min (stappen van 3 tot 5 mg/uur) worden verhoogd.

In klinische onderzoeken met klassieke patiënten werd de infusiesnelheid stapsgewijs verhoogd om een minimale duur van 2 uur te bereiken. Dit werd bereikt na 8 initiële infusies met 0,25 mg/min (15 mg/uur), zonder enige infusiegerelateerde reacties, verandering in infusiesnelheid of onderbreking van de infusie. Een verdere afname van de infusietijd tot 1,5 uur was toegestaan voor patiënten zonder nieuwe infusiegerelateerde reacties tijdens de laatste 10 infusies of gemelde ernstige bijwerkingen binnen de laatste 5 infusies. Elke snelheidsverhoging van 0,083 mg/min (~5 mg/uur) werd gehandhaafd gedurende 3 opeenvolgende infusies, zonder nieuwe infusiegerelateerde reacties, verandering in infusiesnelheid of onderbreking van de infusie, vóór de volgende snelheidsverhoging.

Voor patiënten die < 30 kg wegen, moet de maximale infusiesnelheid op 0,25 mg/min (15 mg/uur) blijven.