

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fabrazyme 35 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Fabrazyme 5 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Fabrazyme 35 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med Fabrazyme indeholder et deklareret indhold på 35 mg agalsidase beta. Efter fortynding med 7,2 ml vand til injektionsvæsker indeholder hvert hætteglas Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalsidase beta. Det rekonstituerede koncentrat skal fortyndes yderligere (se pkt. 6.6).

Fabrazyme 5 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med Fabrazyme indeholder et deklareret indhold på 5 mg agalsidase beta. Efter fortynding med 1,1 ml vand til injektionsvæsker indeholder hvert hætteglas Fabrazyme 5 mg/ml agalsidase beta. Det rekonstituerede koncentrat skal fortyndes yderligere (se pkt. 6.6).

Agalsidase beta er en rekombinant form af human α -galaktosidase A og fremstilles ved rekombinant DNA-teknologi i en kultur af ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO). Aminosyresekvensen i den rekombinante form er ligesom nukleotidsekvensen, der har kodet den, identisk med den naturlige form af α -galaktosidase A.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Hvidt til offwhite lyofilisat eller pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Fabrazyme er indiceret til langtids-enzymstatningsterapi hos patienter med bekræftet diagnosticering af Fabrys sygdom (α -galaktosidase A-mangel).

Fabrazyme er indiceret til voksne, børn og unge i alderen fra 8 år og derover.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Fabrazyme skal overvåges af en læge, der har erfaring med behandling af patienter med Fabrys sygdom eller andre nedarvede stofskiftesygdomme.

Dosering

Den anbefalede dosis Fabrazyme er 1 mg/kg legemsvægt indgivet én gang hver 2. uge som intravenøs infusion

Infusion af Fabrazyme i hjemmet kan overvejes for patienter, der tolererer infusionerne godt. Beslutningen om at overflytte en patient til hjemmebehandling skal træffes efter evaluering og anbefaling af den behandlende læge. Patienter, der oplever bivirkninger under hjemmebehandlingen, skal øjeblikkeligt **stoppe infusionen** og søge lægehjælp. Efterfølgende infusioner skal muligvis ske på

hospital eller klinik. Dosis og infusionshastighed skal forblive konstant under hjemmebehandlingen og må ikke ændres uden lægelig supervision.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført undersøgelser hos patienter med leverinsufficiens.

Ældre

Sikkerheden og effekten af Fabrazyme er ikke påvist hos patienter, som er ældre end 65 år, og ingen dosisplan kan endnu anbefales for disse patienter.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af Fabrazyme hos børn i alderen 0 – 7 år er endnu ikke klarlagt.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering hos børn i alderen 5 – 7 år. Der foreligger ingen data vedrørende børn i alderen 0 – 4 år.

Dosisjustering er ikke nødvendig hos børn mellem 8 – 16 år.

Den maximale infusionshastighed bør ikke være over 0,25 mg/min (15 mg/time) hos patienter der vejer < 30 kg.

Administration

Fabrazyme skal indgives som en intravenøs (i.v.) infusion.

Den initiale i.v. infusionshastighed bør ikke være over 0,25 mg/min (15 mg/time).

Infusionshastigheden kan nedsættes i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er).

Når patientens tolerance er veletableret, kan infusionshastigheden øges i trin af 0,05 – 0,083 mg/min (trinvis stigning med 3 – 5 mg/time) ved hver efterfølgende infusion. I kliniske studier med klassiske patienter blev infusionshastigheden øget trinvist til en varighed på mindst 2 timer. Dette blev opnået efter 8 initiale infusioner med 0,25 mg/min (15 mg/time) uden IAR'er, ændringer i infusionshastigheden eller afbrydelser i infusionen. En yderligere reduktion i infusionstiden til 1,5 time var tilladt hos patienter uden nye IAR'er under de sidste 10 infusioner eller rapporterede alvorlige bivirkninger inden de sidste 5 infusioner. Hvert hastighedstrin med 0,083 mg/min (~5 mg/time) var vedligeholdt for 3 infusioner i træk, uden nye IAR'er, ændringer i infusionshastigheden eller afbrydelser i infusionen, før den efterfølgende hastighed blev forøget.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Livstruende overfølsomhed (anafylaktisk reaktion) over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Immunogenicitet

Da agalsidase beta (r-hαGAL) er et rekombinant protein, forventes det, at IgG antistoffer udvikles i patienter med ringe eller ingen enzymatisk residualaktivitet. Hovedparten af patienterne udviklede typisk IgG antistoffer mod r-hαGAL indenfor 3 måneder efter den første infusion af Fabrazyme. Med tiden oplevede størsteparten af de seropositive patienter i kliniske studier en faldende tendens i

antistofniveau (baseret på en ≥ 4 gange reduktion i antistofniveau fra den højeste værdi til den seneste værdi) (40 % af patienterne) tolerans (ingen påviselige antistoffer bekræftet ved to på hinanden følgende radioimmulfælningsassays (RIP)) (14 % af patienterne) eller opnåelse af plateau (35 % af patienterne).

Infusionsrelaterede reaktioner

Patienter med antistoffer mod r-h α GAL har en større risiko for at udvikle infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er), hvilket defineres som enhver relateret uønsket hændelse, som opstår på infusionsdagen. Disse patienter skal behandles med forsigtighed, når agalsidase beta genadministreres (se pkt. 4.8). Antistofstatus bør overvåges regelmæssigt.

I kliniske studier oplevede syvogtres procent (67 %) af patienterne mindst en infusionsrelateret reaktion (se pkt. 4.8). Hyppigheden af IAR'er faldt med tiden. Patienter i kliniske studier som oplevede milde eller moderate IAR'er under behandling med agalsidase beta fortsatte behandlingen efter en reduktion af infusionshastigheden ($\sim 0,15$ mg/min; 10 mg/t) og/eller forbehandling med antihistaminer, paracetamol, ibuprofen og/eller kortikosteroider.

Overfølsomhed

Som ved ethvert i.v. lægemiddel indeholdende protein er der mulighed for overfølsomhedsreaktioner af allergisk art.

Et lille antal patienter har oplevet reaktioner, der tyder på akut overfølsomhed (type I allergi). Hvis der forekommer alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaktioner, skal det overvejes, omgående at ophøre med behandlingen med Fabrazyme, og en egnet behandling skal påbegyndes. De gældende medicinske standarder for akut behandling skal overholdes. Ved forsigtig readministration er Fabrazyme blevet readministreret til alle 6 personer som testedes positive for IgE-antistoffer, eller som havde en positiv hudreaktion overfor Fabrazyme i et klinisk studie. I dette studie blev Fabrazyme readministreret med en lav dosis og en nedsat infusionshastighed ($1/2$ af den terapeutiske dosis med $1/25$ af den anbefalede indledende standardhastighed). Når patienten tolererer infusionen, kan dosen øges til en terapeutisk dosis på 1 mg/kg opnås, og infusionshastigheden kan øges ved langsom optitrering, efter toleranceevne.

Patienter med fremskreden nyresygdom

Virkning på nyrerne af behandlingen med Fabrazyme kan være begrænset hos patienter med fremskreden nyresygdom.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser samt in-vitro metabolisme-undersøgelser. Baseret på lægemidlets metabolisme er det usandsynligt, at agalsidase beta vil medføre cytochrom P450-relateret lægemiddelinteraktion.

Fabrazyme bør ikke indgives sammen med chloroquin, amiodaron, benoquin eller gentamicin på grund af en teoretisk risiko for hæmning af den intracellulære α -galaktosidase A-aktivitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af agalsidase beta til gravide kvinder.

Dyrestudier viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger i forbindelse med reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Fabryzyme undgås under graviditeten.

Amning

Agalsidase beta udskilles i human mælk. Virkningen af agalsidase beta på nyfødte/spædbørn er ukendt. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Fabryzyme seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen..

Fertilitet

Der er ikke foretaget undersøgelser til vurdering af Fabrazymes potentielle virkninger på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

På administrationsdagen kan Fabryzyme i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, da der kan optræde svimmelhed, døsighed, vertigo og synkope (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Da agalsidase beta (r-hαGAL) er et rekombinant protein, kan udvikling af IgG-antistoffer forventes hos patienter med ringe eller ingen enzymatisk residualaktivitet. Patienter med antistoffer mod r-hαGAL har en større risiko for at udvikle infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er). Reaktioner, der tyder på akut (type I) overfølsomhed, er blevet indberettet for et lille antal patienter (se pkt. 4.4).

Meget almindelige bivirkninger omfattede kulderystelser, pyreksi, kuldefornemmelse, kvalme, opkastning, hovedpine og paræstesi. 67 % af patienterne oplevede mindst én infusionsrelateret reaktion. Anafylaktoide reaktioner er blevet indberettet efter markedsføringen.

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret fra kliniske studier med i alt 168 patienter (154 mænd og 14 kvinder), der blev behandlet med Fabryzyme indgivet med en dosis på 1 mg/kg hver 14. dag, og som har fået mindst én infusion og maksimalt er blevet behandlet i 5 år, er angivet efter systemorganklasse og hyppighed (meget almindelig: $\geq 1/10$, almindelig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$ og ikke almindelig $\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$) i nedenstående tabel. Forekomsten af en bivirkning hos en enkelt patient er defineret som "ikke almindelig", set i lyset af det relativt begrænsede antal behandlede patienter. Bivirkninger, der kun blev rapporteret i perioden efter markedsføring, er inkluderet i tabellen nedenfor i kategorien "ikke kendt" (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne var oftest lette til moderate i sværhedsgrad.

Forekomsten af bivirkninger under Fabrazyme-behandling

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Næse- og svelgkatar	Rhinitis	
Immunsystemet				Anafylaktoid reaktion
Nervesystemet	Hovedpine, paræstesi	Svimmelhed, døsighed, hypæstesi, brændende fornemmelse, letargi, synkope	Hyperæstesi, tremor	
Øjne	---	Øget tåreproduktion	Øjenkløe, okular hyperæmi	
Øre og labyrinth	---	Tinnitus, svimmelhed	Hævelse af øremuslingen, ørepine	
Hjerte	---	Takykardi, palpitationer, bradykardi	Sinusbradykardi	-
Vaskulære sygdomme		Rødmen, hypertension, bleghed, hypotension, hedeture	Perifer kuldefornemmelse	
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø, nasal kongestion, fornemmelse af at struben snører sig sammen, hoste, hiven efter vejret, forværring af dyspnø	Bronkospasmer, faryngolaryngeale smerter, rhinoré, takypnø, kongestion af øvre luftveje	hypoksi
Mave-tarm-kanalen	Kvalme opkastning	Abdominal-smerter, smerter i øvre abdomen, abdominale gener oral hypæstesi, diarré	Dyspepsi Dysfagi	
Hud og subkutane væv		Pruritus, urticaria, udslæt, hudrødmen, generaliseret pruritus, angioødem, ansigtshævelse, makulopapuløst udslæt	Livedo reticularis, rødprykket udslæt, pruritus udslæt, misfarvning af huden, hudgene	Leukocytoklastisk vasculitis

Knogler, led, muskler og bindevæv		Smerter i ekstremiteter, myalgi, rygsmerter, muskelspasmer, artralgi, muskelspændinger, stivhed i bevægeapparatet	Smerter i bevægeapparatet	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Kuldegysninger, pyreksi, kuldefølelse	Træthed, utilpashed i brystet, varmekølelse, perifert ødem, smerter, brystsmerter, ansigtsødem, hypertermi	Varme/kuldefølelse, influenza-agtig sygdom, smerter på administrationsstedet, reaktion på administrationsstedet, trombose på administrationsstedet, utilpashed, ødem	
Undersøgelser				Nedsat oxygenmætning

I dette skema er $\geq 1\%$ defineret som reaktioner, der opstår hos 2 eller flere patienter.

Bivirkningsterminologien er baseret på *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner bestod oftest af feber og kuldegysninger. Blandt de øvrige symptomer var mild eller moderat dyspnø, hypoksi (nedsat oxygenmætning), fornemmelse af at struben snører sig sammen, utilpashed i brystet, rødme, pruritus, urticaria, ansigtsødem, angioødem, rhinitis, bronkospasmer, takypnø, hiven efter vejret, hypertension, hypotension, takykardi, palpitationer, abdominalsmerter, kvalme, opkastning, infusionsrelaterede smerter, herunder ekstremitetssmerter, myalgi og hovedpine.

De infusionsrelaterede reaktioner blev afhjulpnet gennem en reduktion af infusionshastigheden sammen med indgivelse af non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler, antihistaminer og/eller kortikosteroider. Syvogtres procent (67 %) af patienterne oplevede mindst en infusionsrelateret reaktion. Hyppigheden af disse reaktioner faldt med tiden. Hovedparten af disse reaktioner kan tilskrives dannelsen af IgG antistoffer og/eller komplement-aktivering. Hos et begrænset antal patienter blev der påvist IgE-antistoffer (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Begrænsede data fra kliniske studier tyder på, at Fabrazymes sikkerhedsprofil hos børn i alderen 5 – 7 år, som får enten 0,5 mg/kg hver 2. uge eller 1,0 mg/kg hver 4. uge, er den samme som hos patienter (over 7 år), som får 1,0 mg/kg hver 2. uge.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ved kliniske studier blev der anvendt op til 3 mg/kg legemsvægt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, enzymer. ATC-kode: A16AB04.

Fabrys sygdom

Fabrys sygdom er en nedarvet heterogen og multisystemisk progressiv sygdom, der rammer både mænd og kvinder. Den er karakteriseret ved utilstrækkelig α -galaktosidase. Reduceret eller helt manglende α -galaktosidase-aktivitet medfører forhøjede koncentrationer af GL-3 og dets associerede opløselige form lyso-GL-3 i plasma og akkumulation af GL-3 i lysosomerne af mange celletyper, herunder endotel- og parenkymale celler, hvilket i sidste ende forårsager livstruende, klinisk forværring som følge af nyre-, hjerte- og cerebrovaskulære komplikationer.

Virkningsmekanisme

Begrundelsen for enzymsubstituerende behandling er at etablere et enzymatisk aktivitetsniveau, som er tilstrækkeligt til at fjerne det akkumulerende substrat i organvævene og derved forebygge, stabilisere eller vende den progressive forværring af disse organers funktion, før der er opstået irreversible skader.

Efter intravenøs infusion fjernes agalsidase beta hurtigt fra kredsløbet og optages af vaskulære endoteliale og parenkymale celler i lysosomer, sandsynligvis gennem mannose-6-fosfat-, mannose- og asialoglykoprotein-receptorer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Fabrazymes virkning og sikkerhed blev vurderet i to studier med børn, et dosis-bestemmende studie, to dobbeltblinde placebokontrollerede studier, en åben udvidelse med både mandlige og kvindelige patienter og offentliggjort videnskabelig litteratur.

I det dosis-bestemmende studie blev virkningen af 0,3, 1,0 og 3,0 mg/kg én gang hver anden uge og 1,0 og 3,0 mg/kg én gang hver anden dag vurderet. En reduktion i GL-3 blev observeret i nyrer, hjerte, hud og plasma ved alle doser. Plasma GL-3 clearance var dosisafhængig, men var mindre konsekvent ved en dosis på 0,3 mg/kg. Desuden var de infusionsrelaterede reaktioner dosisafhængige.

I det første placebokontrollerede klinisk studie, med 58 Fabrys patienter med klassisk fænotype (56 mænd og 2 kvinder), var Fabrazyme effektivt til clearance af GL-3 fra det vaskulære endotel i nyrerne efter 20 ugers behandling. Denne clearance blev opnået hos 69 % (20/29) af de patienter, der blev behandlet med Fabrazyme, men ikke hos nogen af placebopatienterne ($p < 0,001$). Dette resultat blev yderligere understøttet ved en statistisk signifikant reduktion af GL-3 inklusioner i nyrer, hjerte og hud samlet og i de enkelte organer hos patienter, der blev behandlet med agalsidase beta, sammenlignet med placebopatienter ($p < 0,001$). Vedvarende clearance af GL-3 fra det vaskulære endotel i nyrerne ved behandling med agalsidase beta blev yderligere bekræftet gennem en åben udvidelse af dette studie. Dette blev opnået i 47 ud af 49 patienter (96 %), om hvilke der er informationer til rådighed efter 6 måneder, og hos 8 ud af 8 patienter (100 %), om hvilke der er informationer til rådighed ved studiets afslutning (op til i alt 5 års behandling). Der blev også opnået clearance af GL-3 i adskillige andre celletyper fra nyrerne. Plasma-GL3-niveauer normaliseredes ved behandling og forblev normale i 5 år.

Både nyrefunktion, målt ved glomerulær filtrationshastighed og serum-kreatinin, og proteinindhold i urinen forblev stabile hos hovedparten af patienterne. Imidlertid var effekten af Fabrazyme-behandling på nyrefunktionen begrænset hos nogle patienter med fremskreden nyresygdom.

Selvom der ikke er udført specifikke studier for at vurdere effekten på neurologiske tegn og symptomer, indikerer resultaterne også at patienterne kan opnå smertereduktion og forbedret livskvalitet under erstatningsbehandling med enzymer.

Et andet dobbeltblindt placebokontrolleret studie, med 82 Fabrys patienter med klassisk fænotype (72 mænd og 10 kvinder), blev foretaget for at undersøge, om Fabrazyme kunne reducere forekomsten af nyre-, hjerte- eller cerebrovaskulær sygdom eller død. Frekvensen for kliniske hændelser var betydelig lavere blandt patienter, der blev behandlet med Fabrazyme, end hos de patienter, der blev behandlet med placebo (risikoreduktion = 53 % intent-to-treat population ($p = 0,0577$); Risikoreduktion = 61 % pr. protokol population ($p = 0,0341$)). Dette resultat var konsistent over nyre-, hjerte- og cerebrovaskulære hændelser.

To store observationsstudier fulgte en gruppe patienter ($n = 89$ til 105) som forblev på en standarddosis af Fabrazyme ($1,0 \text{ mg/kg}$ hver anden uge) eller var tildelt en reduceret dosis af Fabrazyme ($0,3 - 0,5 \text{ mg/kg}$ hver anden uge) efterfulgt af skift til agalsidase alfa ($0,2 \text{ mg/kg}$ hver anden uge) eller skiftede direkte til agalsidase alfa ($0,2 \text{ mg/kg}$ hver anden uge). På grund af disse studiers observationelle, multicentrerede design baseret på virkelige kliniske omgivelser, er der konfunderende faktorer, som påvirker fortolkningen af resultaterne, herunder udvælgelse af patienter og tildeling af behandlingsgrupper og tilgængelige parametre mellem centre over tid. På grund af sjældenheden af Fabrys sygdom overlappede studiepopulationerne i observationsstudierne, og behandlingsgrupperne i de respektive studier var små. Derudover forblev de fleste patienter med sværere sygdom, især mænd, i behandling med standarddosis af Fabrazyme, hvor behandlingsskift forekom hyppigere hos patienter med mindre svær sygdom og hos kvinder. Sammenligninger mellem grupperne bør derfor fortolkes med omtanke.

Gruppen, der fik en standarddosis af Fabrazyme, udviste ingen signifikante ændringer i hjerte-, nyre- eller neurologisk organfunktion eller i symptomer relateret til Fabrys sygdom. Tilsvarende blev der ikke observeret signifikante ændringer i hjerte- eller neurologisk funktion i gruppen behandlet med en reduceret dosis af Fabrazyme. En forringelse af nyreparametre, målt ved estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR), blev imidlertid observeret hos patienter behandlet med en lavere dosis ($p < 0,05$). De årlige fald i eGFR blev reduceret hos patienter, som skiftede tilbage til standarddosis af Fabrazyme. Disse resultater er i overensstemmelse med dokumentation fra 10 års opfølgning fra *Canadian Fabry Disease Initiative Registry*.

I observationsstudierne blev der observeret en stigning i symptomer relateret til Fabrys sygdom (f.eks. gastrointestinale smerter, diarré) hos patienter, der havde modtaget en dosisreduktion af agalsidase beta.

Også efter markedsføring blev erfaring indsamlet fra patienter, der indledte Fabrazyme-behandling med en dosis på 1 mg/kg hver anden uge og efterfølgende fik en reduceret dosis i en længere periode. Hos nogle af disse patienter blev følgende symptomer rapporteret spontant: smerte, parestesi og diarré samt manifestationer fra hjerte, centralnervesystem og nyrer. Disse symptomer ligner de naturlige symptomer på Fabrys sygdom.

I en analyse udført i Fabry Registry var incidensraterne (95 % konfidensinterval) for den første alvorlige kliniske hændelse hos klassiske mandlige Fabrazyme-behandlede patienter med vedvarende anti-agalsidas beta-IgG-antistoffer 43,98 (18,99, 86,66), 48,60 (32,03, 70,70) og 56,07 (30,65, 94,07) pr. 1 000 personår i grupper med henholdsvis lav-, mellem- og højtiter toppe. Disse observerede forskelle var ikke statistisk signifikante.

Pædiatrisk population

I et åbent pædiatrisk studie blev 16 patienter med Fabrys sygdom behandlet (8 – 16 år; 14 drenge, 2 piger) i et år med $1,0 \text{ mg/kg}$ hver 2. uge. Clearance af GL-3 fra det overfladiske vaskulære endotel i huden blev opnået hos alle de patienter, som havde ophobet GL-3 ved studiestart. De to piger havde kun lidt eller ingen GL-3-ophobning i det overfladiske vaskulære endotel i huden ved studiestart, hvilket gør, at denne konklusion kun er gældende for drenge.

I et andet åbent pædiatrisk studie af 5 års varighed blev 31 drenge i alderen 5 – 18 år randomiseret, før der indtrådte kliniske symptomer i de vigtigste organer, og de blev behandlet med to lavdosis-regimer på 0,5 mg/kg agalsidase beta hver 2. uge eller 1,0 mg/kg agalsidase beta hver 4. uge. Resultaterne var sammenlignelige i de to behandlingsgrupper. Under behandlingen blev GL-3-scoren for det overfladiske kapillære endotel i huden reduceret til eller holdt sig på nul på alle tidspunkter post-*baseline* hos 19/27 patienter, der fuldførte studiet uden dosisstigning. Nyrebiopsier ved både *baseline* og ved år 5 var tilgængelige for en undergruppe af 6 patienter: hos alle 6 blev GL-3-scoren for det kapillære endotel i nyrene reduceret til nul, omend en yderst varierende effekt blev observeret for podocyt-GL-3 med en reduktion hos 3 patienter. 10 patienter opfyldte protokolkriterierne for dosisstigning, hos 2 blev dosis øget til den anbefalede dosis på 1,0 mg/kg hver 2. uge.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter intravenøs administration af agalsidase beta i doser til voksne på 0,3 mg, 1 mg og 3 mg/kg legemsvægt steg AUC-værdierne mere end dosisproportionalt på grund af en sænkning i clearance, hvilket tyder på en mættet clearance. Eliminationshalveringstiden var ikke dosisafhængig og lå på mellem 45 og 100 minutter.

Efter intravenøs administration af agalsidase beta til voksne med en infusionstid på cirka 300 minutter og en dosis på 1 mg /kg legemsvægt to gange ugentlig lå de gennemsnitlige C_{max} plasmakoncentrationer mellem 2 000 – 3 500 ng/ml, mens AUC_{inf} lå på mellem 370 - 780 μ g min/ml. Fordelingsvolumen ved *steady state* (V_{ss}) lå mellem 8,3 – 40,8 l, plasmaclearance mellem 119 og 345 ml/min og den gennemsnitlige eliminationshalveringstid mellem 80 og 120 minutter.

Agalsidase beta er et protein, der antages at blive metaboliseret gennem peptidhydrolyse. Følgelig forventes nedsat leverfunktion ikke at påvirke farmakokinetikken for agalsidase beta på nogen klinisk signifikant måde. Renal udskillelse af agalsidase beta betragtes som en mindre væsentlig clearance-vej.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for Fabrazyme blev også evalueret i to pædiatriske studier. I et af disse studier blev 15 pædiatriske patienter i alderen 8,5 – 16 år med tilgængelige farmakokinetiske data og med en vægt mellem 27,1 og 64,9 kg behandlet med 1,0 mg/kg hver 2. uge. Vægten påvirkede ikke clearance (CL) af agalsidase beta i denne gruppe. *Baseline*-CL var 77 ml/min med et V_{ss} på 2,6 l; halveringstiden var 55 minutter. Efter IgG-serokonvertering faldt CL til 35 ml/min, V_{ss} steg til 5,4 l, og halveringstiden steg til 240 minutter. Nettoeffekten af disse ændringer efter serokonvertering var en eksponeringsforøgelse på 2 - 3 gange, baseret på AUC og C_{max} . Der blev ikke observeret nogen uventede sikkerhedsproblemer hos patienter, som oplevede en eksponeringsforøgelse efter serokonvertering.

I et andet studie med farmakokinetiske data fra 30 pædiatriske patienter i alderen 5 – 18 år, som blev behandlet med to lavdosis-regimer på 0,5 mg/kg hver 2. uge og 1,0 mg/kg hver 4. uge, var gennemsnitlig CL henholdsvis 4,6 og 2,3 ml/min/kg, gennemsnitlig V_{ss} var henholdsvis 0,27 og 0,22 l/kg, og gennemsnitlig eliminationshalveringstid var henholdsvis 88 og 107 minutter. Efter IgG-serokonvertering sås ingen tydelig ændring i CL (henholdsvis +24 % og +6 %), hvorimod V_{ss} var 1,8 og 2,2 gange højere, og nettoeffekten var en lidt lavere C_{max} (op til henholdsvis -34 % og -11 %) og ingen ændring i AUC (henholdsvis -19 % og -6 %).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, enkeltdosis-toksikologi, toksicitet efter gentagne doser, samt reproduktionstoksicitet. Der er ikke gennemført undersøgelser med hensyn til andre udviklingstrin. Genotoksisk og karcinogen potentiale forventes ikke.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E339)
Dinatriumphosphatseptahydrat (E339)

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler i samme infusionsvæske.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Rekonstituerede og fortyndede opløsninger

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser under anvendelse brugerens ansvar. Den rekonstituerede opløsning kan ikke opbevares og bør øjeblikkeligt fortyndes; kun den fortyndede opløsning kan gemmes i op til 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fabrazyme 35 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Fabrazyme 35 mg leveres i klare type I 20 ml hætteglas. Lukningen består af silikonerede butylpropper og en aluminiumforsegling med en plasthætte, der kan vippes af.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hætteglas pr. karton.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Fabrazyme 5 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Fabrazyme 5 mg leveres i klare type I 5 ml hætteglas. Lukningen består af silikonerede butylpropper og en aluminiumforsegling med en plasthætte, der kan vippes af.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hætteglas pr. karton.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker, fortyndes i 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske og administreres ved intravenøs infusion. Der bør anvendes aseptisk teknik.

Antal hætteglas skal bestemmes og rekonstitueres på basis af den enkelte patients vægt, og det nødvendige antal hætteglas tages ud af køleskabet for at de kan opnå stuetemperatur (ca. 30 minutter). Fabrazyme hætteglas er kun til engangsbrug.

Rekonstitution

Fabrazyme 35 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas Fabrazyme 35 mg skal rekonstitueres med 7,2 ml vand til injektionsvæsker. Kraftig indvirkning af vand til injektionsvæsker på pulveret og skumdannelse bør undgås. Dette foregår ved at tilsætte vand til injektionsvæsker drypvist ned langs indersiden af hætteglasset og ikke direkte ned på lyofilisatet. Hvert hætteglas rulles og vippes forsigtigt. Hætteglasset bør ikke vendes på hovedet, hvirvles eller rystes.

Fabrazyme 5 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas Fabrazyme 5 mg skal rekonstitueres med 1,1 ml vand til injektionsvæsker. Kraftig indvirkning af vand til injektionsvæsker på pulveret og skumdannelse bør undgås. Dette foregår ved forsigtigt at tilsætte vand til injektionsvæsker drypvist ned langs indersiden af hætteglasset og ikke direkte ned på lyofilisatet. Hvert hætteglas rulles og vippes forsigtigt. Hætteglasset bør ikke vendes på hovedet, hvirvles eller rystes.

Det rekonstituerede koncentrat indeholder 5 mg agalsidase beta pr. ml og fremstår som en klar farveløs opløsning. pH i det rekonstituerede koncentrat er ca. 7,0. Før yderligere fortynding bør det rekonstituerede koncentrat i hvert hætteglas efterses for småpartikler og misfarvning. Koncentratet må ikke anvendes, hvis der ses fremmede partikler, eller hvis det er misfarvet.

Efter rekonstitution anbefales det omgående at fortynde hætteglassene for at mindske dannelse af proteinpartikler over tid.

Fortynding

Fabrazyme 35 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Før tilsætning af det volumen af det rekonstituerede koncentrat, som er nødvendigt til patientens Fabrazyme-dosis, anbefales det at fjerne et tilsvarende volumen 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske fra infusionsposen.

Luften inden i infusionsposen bør fjernes for at mindske luft/væske berøringsfladen.

Der trækkes langsomt 7,0 ml (svarende til 35 mg) rekonstitueret koncentrat ud fra hvert hætteglas op til det totale volumen, der er nødvendigt til patientens dosis. Der bør ikke anvendes nåle med filter, og skumdannelse bør undgås.

Dernæst injiceres det rekonstituerede koncentrat langsomt direkte i 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske (ikke ind i et eventuelt resterende luftrum) til en slutkoncentration mellem 0,05 mg/ml og 0,7 mg/ml. Det totale volumen af 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske (mellem 50 og 500 ml) bestemmes på basis af den individuelle dosis. For doser under 35 mg bruges mindst 50 ml, for doser mellem 35 og 70 mg bruges mindst 100 ml, for doser mellem 70 og 100 mg bruges mindst 250 ml, og for doser over 100 mg bruges altid 500 ml. Infusionsposen vendes forsigtigt eller masseres let for at blande infusionsvæsken. Infusionsposen bør ikke rystes eller bevæges voldsomt.

Fabrazyme 5 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Før tilsætning af det volumen af det rekonstituerede koncentrat, som er nødvendigt til patientens Fabrazyme-dosis, anbefales det at fjerne et tilsvarende volumen 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske fra infusionsposen.

Luften inden i infusionsposen bør fjernes for at mindske luft/væske berøringsfladen.

Der trækkes langsomt 1,0 ml (svarende til 5 mg) rekonstitueret koncentrat ud fra hvert hætteglas op til det totale volumen, der er nødvendigt til patientens dosis. Der bør ikke anvendes nåle med filter, og skumdannelse bør undgås.

Dernæst injiceres det rekonstituerede koncentrat langsomt direkte i 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske (ikke ind i et eventuelt resterende luftrum) til en slutkoncentration mellem 0,05 mg/ml og 0,7 mg/ml. Det totale volumen af 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske (mellem 50 og 500 ml) bestemmes på basis af den individuelle dosis. For doser under 35 mg bruges mindst 50 ml, for doser mellem 35 og 70 mg bruges mindst 100 ml, for doser mellem 70 og 100 mg bruges mindst 250 ml, og for doser over 100 mg bruges altid 500 ml. Infusionsposen vendes forsigtigt eller masseres let for at blande infusionsvæsken. Infusionsposen bør ikke rystes eller bevæges voldsomt.

Administration

For at fjerne alle proteinpartikler anbefales det at administrere den fortyndede infusionsvæske gennem et *in-line* 0,2 µm filter med lav proteinbinding, hvilket ikke vil medføre tab af agalsidase beta-aktivitet. Den initiale i.v. infusionshastighed bør ikke være hurtigere end 0,25 mg/min (15 mg/time). Infusionshastigheden kan nedsættes i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er).

Når patientens tolerance er veletableret, kan infusionshastigheden øges i trin af 0,05 – 0,083 mg/min (trinvis stigning med 3 – 5 mg/time) ved hver efterfølgende infusion. I kliniske studier med klassiske patienter blev infusionshastigheden øget trinvist til en varighed på mindst 2 timer. Dette blev opnået efter 8 initiale infusioner med 0,25 mg/min (15 mg/time) uden IAR'er, ændringer i infusionshastigheden eller afbrydelser i infusionen. En yderligere reduktion i infusionstiden til 1,5 time var tilladt hos patienter uden nye IAR'er under de sidste 10 infusioner eller rapporterede alvorlige bivirkninger inden de sidste 5 infusioner. Hvert hastighedstrin med 0,083 mg/min (~5 mg/time) var vedligeholdt for 3 infusioner i træk, uden nye IAR'er, ændringer i infusionshastigheden eller afbrydelser i infusionen, før den efterfølgende hastighed blev forøget.

Den maksimale infusionshastighed bør ikke være over 0,25 mg/min (15 mg/time) hos patienter, der vejer < 30 kg.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/188/001
EU/1/01/188/002
EU/1/01/188/003
EU/1/01/188/004
EU/1/01/188/005
EU/1/01/188/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 3. august 2001
Dato for sidste fornyelse: 28. juli 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Fabrazyme findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelloverbågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelloverbågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden hjemmebrug af Fabrazyme skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) i hver medlemsstat, aftale indhold og format af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og andre aspekter af programmet, med den relevante nationale myndighed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen, i hver medlemsstat hvor Fabrazyme er markedsført, skal sikre at alle læger, som forventes at ordinere Fabrazyme, får udleveret følgende undervisningsmateriale, som inkluderer vejledninger til sundhedspersoner samt patienter/omsorgspersoner.

Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner:

Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner indeholder følgende elementer:

- Vejledning til sundhedspersoner
- Produktresuméet

Vejledning til sundhedspersoner:

For at minimere risikoen for overfølsomhedsreaktioner og medicineringsfejl ved hjemmeinfusion, indeholder vejledningen til sundhedspersoner følgende sikkerhedsinformation, for at vejlede sundhedspersoner (vedr. ordination og/eller administration af Fabrazyme) om behandling af patienter, som får Fabrazyme i hjemmet:

Information til sundhedspersoner, som ordinerer Fabrazyme:

- Information vedrørende risikoen ved medicineringsfejl relateret til brugen af Fabrazyme i hjemmet,
- Kriterier til berettigelse af hjemmeinfusion,
- Brug af dagbog,
- Information om nødvendigheden i at udlevere patientmateriale til alle patienter, som modtager hjemmeinfusion med Fabrazyme.

Information til sundhedspersoner, som administrerer Fabrazyme:

- Information om risikoen for potentielle medicineringsfejl relateret til brugen af Fabrazyme i hjemmet, med fokus på nødvendige handlinger for at forhindre medicineringsfejl, som kan opstå i hjemmet,
- Information om risikoen for overfølsomhedsreaktioner, herunder tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner og de anbefalede retningslinjer, skulle symptomer opstår,
- Brug af dagbog,
- Information om ordination og administration af Fabrazyme-infusion,
- Træning i forberedelse og administration af Fabrazyme-infusion (til patienter, der selv skal administrere produktet),
- Information om nødvendigheden i at udlevere patientmateriale til alle patienter, som modtager hjemmeinfusioner med Fabrazyme.

Uddannelsesmaterialer til patienter:

Uddannelsesmateriale til patienter indeholder følgende elementer:

- Patientvejledning
- Indlægsseddel

Patientvejledning:

Patientvejledningen indeholder følgende elementer:

- Information om risikoen for overfølsomhedsreaktioner, herunder tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner og de anbefalede retningslinjer, skulle symptomer opstår,
- Brug af dagbog,
- Klar trinvis vejledning om rekonstitution og administration af produktet (kun relevant for patienter, som selv skal administrere lægemidlet).

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE (1 HÆTTEGLAS, 5 HÆTTEGLAS, 10 HÆTTEGLAS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fabrazyme 35 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
agalsidase beta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med Fabrazyme indeholder et deklareret indhold på 35 mg agalsidase beta. Efter rekonstituering med 7,2 ml vand til injektionsvæsker indeholder hvert hætteglas Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7ml) agalsidase beta.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

mannitol (E421)
natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E339)
dinatriumphosphatheptahydrat (E339)
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
5 hætteglas pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
10 hætteglas pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til éngangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt infusionsvæske skal destrueres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/01/188/001 1 hætteglas pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
EU/1/01/188/002 5 hætteglas pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
EU/1/01/188/003 10 hætteglas pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fabrazyme 35 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Fabrazyme 35 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
agalsidase beta
Intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE (1 HÆTTEGLAS, 5 HÆTTEGLAS, 10 HÆTTEGLAS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fabrazyme 5 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
agalsidase beta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med Fabrazyme indeholder et deklareret indhold på 5 mg agalsidase beta. Efter rekonstituering med 1,1 ml vand til injektionsvæsker indeholder hvert hætteglas Fabrazyme 5 mg/ml agalsidase beta.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

mannitol (E421)
natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E339)
dinatriumphosphatheptahydrat (E339)
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
5 hætteglas pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
10 hætteglas pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til éngangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt infusionsvæske skal destrueres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/01/188/004 1 hætteglas pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
EU/1/01/188/005 5 hætteglas pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
EU/1/01/188/006 10 hætteglas pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fabrazyme 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Fabrazyme 5 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
agalsidase beta
Intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Fabrazyme 35 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning agalsidase beta

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Fabrazyme
3. Sådan skal du bruge Fabrazyme
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Fabrazyme indeholder det aktive stof agalsidase beta og anvendes til behandling af Fabrys sygdom, hvor enzymet α -galaktosidase enten helt mangler, eller aktiviteten af enzymet er lavere end normalt. Hvis man lider af Fabrys sygdom, vil et fedtstof kaldet globotriaosylceramid (GL-3) ikke blive fjernet fra kroppens celler, og det vil begynde at ophobe sig i væggene i blodårerne i kroppens organer.

Fabrazyme er indiceret til langtids-enzymstatningsbehandling hos patienter, hvor diagnosen Fabrys sygdom er bekræftet.

Fabrazyme er indiceret til voksne, børn og teenagere i alderen fra 8 år og derover.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Fabrazyme

Brug ikke Fabrazyme:

- Hvis du er allergisk over for agalsidase beta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Fabrazyme (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Fabrazyme.

Hvis du bliver behandlet med Fabrazyme, kan du udvikle infusionsrelaterede reaktioner. En infusionsrelateret reaktion er en bivirkning, der opstår under infusion eller ved infusionsdagens afslutning (se punkt 4). Hvis du oplever sådanne bivirkninger, skal du **fortælle det til lægen med det samme**. Du har muligvis brug for yderligere medicin for at forhindre sådanne reaktioner.

Børn og unge

Der er ikke udført kliniske studier hos børn fra 0 – 4 år. Risici og fordele ved brug af Fabrazyme hos børn i alderen 5 – 7 år er endnu ikke klarlagt, og der kan derfor ikke anbefales nogen dosis til denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Fabrazyme

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Fortæl det til lægen, hvis du bruger lægemidler, der indeholder chloroquin, amiodaron, benoquin eller gentamicin, da der er en teoretisk risiko for, at agalsidase beta virker dårligere.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Der er begrænsede erfaringer med anvendelse af Fabrazyme til gravide. For en sikkerheds skyld bør Fabrazyme undgås under graviditeten. Tal med lægen om risici og fordele ved amning i forhold til fortsat behandling med Fabrazyme. Der er ikke udført undersøgelser til belysning af Fabrazymes effekt på frugtbarheden.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil eller motorcykel, og lad være med at cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du bliver svimmel eller søvnig, eller hvis du besvimer under eller kort tid efter indgivelse af Fabrazyme (se punkt 4). Tal med din læge først.

Fabrazyme indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Fabrazyme

Fabrazyme indgives gennem drop i en vene (intravenøs infusion). Det leveres som et pulver, der blandes med sterilt vand, inden det indgives (se information til sundhedspersoner til sidst i denne indlægsseddel).

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Fabrazyme anvendes kun under vejledning af en læge, der har erfaring med behandlingen af Fabrys sygdom. Din læge kan anbefale, at du bliver behandlet hjemme, hvis du opfylder visse kriterier. Tal med din læge, hvis du gerne vil behandles hjemme.

Den anbefalede dosis Fabrazyme til voksne er 1 mg/kg kropsvægt én gang hver 14. dag. Det er ikke nødvendigt at ændre dosis til patienter med nyresygdom.

Brug til børn og unge

Den anbefalede dosis Fabrazyme til børn og unge fra 8 til 16 år er 1 mg/kg kropsvægt én gang hver 14. dag. Det er ikke nødvendigt at ændre dosis til patienter med nyresygdom.

Hvis du har brugt for meget Fabrazyme

Doser på op til 3 mg/kg kropsvægt har vist sig at være sikre.

Hvis du har glemt at bruge Fabrazyme

Hvis du har sprunget en infusion med Fabrazyme over, bedes du kontakte din læge.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

I kliniske studier er bivirkningerne hovedsagelig set, mens patienterne fik medicinen eller kort tid efter ("infusionsrelaterede reaktioner"). Alvorlige, livstruende allergiske reaktioner ("anafylaktoide reaktioner") er blevet indberettet for visse patienter. Hvis du oplever en alvorlig bivirkning, skal du **kontakte din læge med det samme**.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) omfatter kulderystelser, feber, kuldefornemmelse, kvalme, opkastning, hovedpine og unormale fornemmelser i huden som f.eks. brændende eller prikken. Lægen kan beslutte at nedsætte infusionshastigheden eller give dig andre lægemidler for at forhindre, at disse reaktioner opstår.

Liste over bivirkninger:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- | | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|---|
| • brystsmarter | • søvnighed | • træthed |
| • vejrtrækningsproblemer | • hurtigere hjerterytme (puls) | • rødmen |
| • bleghed | • mavesmerter | • smerter |
| • kløen | • rygsmarter | • fornemmelse af at struben snører sig sammen |
| • unormal tåreproduktion | • udslæt | • svimmelhed |
| • svaghedsfølelse | • sænket hjerterytme | • hjertebanken |
| • tinnitus | • søvnliggende sløvhedstilstand | • reduceret smertetærskel |
| • tilstoppet næse | • kortvarigt bevidsthedstab | • brændende følelse |
| • diarré | • hoste | • hiven efter vejret |
| • hudrødme | • utilpashed i underlivet | • nældefeber |
| • muskelsmerter | • hævelser i ansigtet | • smerter i ekstremiteter |
| • forhøjet blodtryk | • ledsmerter | • næse- og svælgkatar |
| • pludselig hævelse i ansigt og hals | • sænket blodtryk | • hedeture |
| • væskeophobning i arme/ben | • utilpashed i brystet | • varmekølelse |
| • vertigo | • væskeansamling i ansigtet | • forhøjet legemstemperatur |
| • utilpashed i maven | • øgede vejrtræknings problemer | • nedsat følsomhed i munden |
| • muskelkramper | • muskelspændinger | • stivhed i bevægelsesapparatet |

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- | | | |
|----------------------------------|--------------------------------|--|
| • rysten | • kløende øjne | • langsom hjerterytme (puls) pga. forstyrrelse i reguleringen af hjertet |
| • røde øjne | • hævelser af ører | • forhøjet smertefølelse |
| • ørepine | • kramper i lungeområdet | • tilstoppelse af øvre luftveje |
| • halssmerter | • næseflåd | • rødt udslæt |
| • hurtig vejrtrækning | • halsbrand | • (rødprikket) misfarvning af huden |
| • kløende udslæt | • hud ubehag | • kolde arme/ben |
| • varme- og kuldefølelse | • smerter i bevægeapparatet | • blodstørkning ved indgivelsesstedet |
| • synkebesvær | • betændelse af næseslimhinden | • misfarvning af huden |
| • smerter på indgivelsesstedet | • influenza-lignende symptomer | • væskeansamling |
| • reaktion ved indgivelsesstedet | • ubehag | |

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- | | |
|--|--------------------------|
| • Lavere niveauer af oxygen (ilt) i blodet | • Alvorlig karbetændelse |
|--|--------------------------|

Hos nogle patienter, der til at starte med blev behandlet med den anbefalede dosis, men hvor dosis senere blev reduceret i en længere periode, blev nogle af symptomerne på Fabrys sygdom oftere rapporteret.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Rekonstituerede og fortyndede opløsninger

Det rekonstituerede koncentrat må ikke opbevares, men skal straks fortyndes. Den fortyndede infusionsvæske kan opbevares i op til 24 timer ved 2 °C – 8 °C

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Fabrazyme indeholder:

- Aktivt stof: agalsidase beta. 1 hætteglas indeholder 35 mg. Efter fortynding indeholder hvert hætteglas 5 mg agalsidase beta pr. ml.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Mannitol (E421)
 - Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E339)
 - Dinatriumphosphatheptahydrat (E339).

Udseende og pakningsstørrelser

Fabrazyme leveres som et hvidt til offwhite pulver. Efter rekonstitution er det en klar, farveløs væske uden fremmede partikler. Det rekonstituerede koncentrat skal fortyndes.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hætteglas pr. karton. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija**Magyarország**

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Brugsanvisning - rekonstitution, fortynding og indgivelse

Pulveret til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker, fortyndes med 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske og administreres ved intravenøs infusion.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser brugerens ansvar. Den rekonstituerede opløsning kan ikke opbevares og bør øjeblikkeligt fortyndes; kun den fortyndede opløsning kan gemmes i op til 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Anvend aseptisk teknik

1. Det antal hætteglas, der skal rekonstitueres, bestemmes på basis af den enkelte patients vægt, og det nødvendige antal hætteglas tages ud af køleskabet for, at de kan opnå stuetemperatur (på ca. 30 minutter). Fabrazyme hætteglas er kun til engangsbrug.

Rekonstitution

2. Hvert hætteglas Fabrazyme 35 mg rekonstitueres med 7,2 ml vand til injektionsvæsker. Kraftig indvirkning af vand til injektionsvæsker på pulveret bør undgås, og det blandes forsigtigt for at undgå skumdannelse. Dette foregår ved at tilsætte vand til injektionsvæsker drypvist ned langs indersiden af hætteglasset og ikke direkte ned på lyofilisatet. Hvert hætteglas rulles og vippes forsigtigt. Hætteglasset bør ikke vendes på hovedet, hvirvles eller rystes.
3. Det rekonstituerede koncentrat indeholder 5 mg agalsidase beta pr. ml og fremstår som en klar farveløs opløsning. pH i det rekonstituerede koncentrat er cirka 7,0. Før yderligere fortynding efterses det rekonstituerede koncentrat i hvert hætteglas for småpartikler og misfarvning. Koncentratet må ikke anvendes, hvis der ses fremmede partikler, eller hvis det er misfarvet.
4. Efter rekonstitution anbefales det, at man omgående fortynder hætteglassene, for at mindske dannelsen af proteinpartikler over tid.
5. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Fortynding

6. Før tilsætning af det volumen af det rekonstituerede koncentrat, som er nødvendigt til patientens Fabrazyme-dosis, anbefales det at fjerne et tilsvarende volumen 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske fra infusionsposen.
7. Luften inden i infusionsposen fjernes for at mindske luft/væske berøringsfladen.

8. Der trækkes langsomt 7,0 ml (svarende til 35 mg) rekonstitueret koncentrat ud fra hvert hætteglas op til det totale volumen, der er nødvendigt til patientens dosis. Nåle med filter bør ikke anvendes, og skumdannelse bør undgås.
9. Dernæst injiceres det rekonstituerede koncentrat langsomt direkte i 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske (ikke ind i et eventuelt resterende luftrum) til en slutkoncentration mellem 0,05 mg/ml og 0,7 mg/ml. Det totale volumen af 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske (mellem 50 og 500 ml) bestemmes på basis af den individuelle dosis. For doser under 35 mg bruges mindst 50 ml, for doser mellem 35 og 70 mg bruges mindst 100 ml, for doser mellem 70 og 100 mg bruges mindst 250 ml, og for doser over 100 mg bruges altid 500 ml. Infusionsposen vendes forsigtigt eller masseres let for at blande infusionsvæsken. Infusionsposen må ikke rystes eller bevæges voldsomt.

Administration

10. For at fjerne alle proteinpartikler anbefales det at administrere den fortyndede infusionsvæske gennem et in-line 0,2 µm filter med lav proteinbinding, hvilket ikke vil medføre tab af agalsidase beta-aktivitet. Den initiale i.v. infusionshastighed bør ikke være hurtigere end 0,25 mg/min (15 mg/time). Infusionshastigheden kan nedsættes i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er).

Når patientens tolerance er veletableret, kan infusionshastigheden øges i trin af 0,05 – 0,083 mg/min (trinvis stigning af 3 – 5 mg/time) ved hver efterfølgende infusion. I kliniske studier med klassiske patienter blev infusionshastigheden øget trinvist til en varighed på mindst 2 timer. Dette blev opnået efter 8 initiale infusioner med 0,25 mg/min (15 mg/time) uden IAR'er, ændringer i infusionshastigheden eller afbrydelser i infusionen. En yderligere reduktion i infusionstiden til 1,5 time var tilladt hos patienter uden nye IAR'er under de sidste 10 infusioner eller rapporterede alvorlige bivirkninger inden de sidste 5 infusioner. Hvert hastighedstrin med 0,083 mg/min (~5 mg/time) var vedligeholdt for 3 infusioner i træk, uden nye IAR'er, ændringer i infusionshastigheden eller afbrydelser i infusionen, før den efterfølgende hastighed blev forøget.

Den maximale infusionshastighed bør ikke være over 0,25 mg/min (15 mg/time) hos patienter, der vejer < 30 kg.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Fabrazyme 5 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning agalsidase beta

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Fabrazyme
3. Sådan skal du bruge Fabrazyme
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Fabrazyme indeholder det aktive stof agalsidase beta og anvendes til behandling af Fabrys sygdom, hvor enzymet α -galaktosidase enten helt mangler, eller aktiviteten af enzymet er lavere end normalt. Hvis man lider af Fabrys sygdom, vil et fedtstof kaldet globotriaosylceramid (GL-3) ikke blive fjernet fra kroppens celler, og det vil begynde at ophobe sig i væggene i blodårerne i kroppens organer.

Fabrazyme er indiceret til langtids-enzymstatningsbehandling hos patienter, hvor diagnosen Fabrys sygdom er bekræftet

Fabrazyme er indiceret til voksne, børn og teenagere i alderen fra 8 år og derover.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Fabrazyme

Brug ikke Fabrazyme:

- Hvis du er allergisk over for agalsidase beta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Fabrazyme (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Fabrazyme.

Hvis du bliver behandlet med Fabrazyme, kan du udvikle infusionsrelaterede reaktioner. En infusionsrelateret reaktion er en bivirkning, der opstår under infusion eller ved infusionsdagens afslutning (se punkt 4). Hvis du oplever sådanne bivirkninger, skal du **fortælle det til lægen med det samme**. Du har muligvis brug for yderligere medicin for at forhindre sådanne reaktioner.

Børn og unge

Der er ikke udført kliniske studier hos børn fra 0 – 4 år. Risici og fordele ved brug af Fabrazyme hos børn i alderen 5 – 7 år er endnu ikke klarlagt, og der kan derfor ikke anbefales nogen dosis til denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Fabrazyme

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Fortæl det til lægen, hvis du bruger lægemidler, der indeholder chloroquin, amiodaron, benoquin eller gentamicin da der er en teoretisk risiko for, at agalsidase beta virker dårligere.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Der er begrænsede erfaringer med anvendelse af Fabrazyme til gravide. For en sikkerheds skyld bør Fabrazyme undgås under graviditeten. Fabrazyme udskilles i brystmælk. Tal med lægen om risici og fordele ved amning i forhold til fortsat behandling med Fabrazyme. Der er ikke udført undersøgelser til belysning af Fabrazymes effekt på frugtbarheden.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil eller motorcykel, og lad være med at cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du bliver svimmel eller søvnig, eller hvis du besvimer under eller kort tid efter indgivelse af Fabrazyme (se punkt 4). Tal med din læge først.

Fabrazyme indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Fabrazyme

Fabrazyme indgives gennem drop i en vene (intravenøs infusion). Det leveres som et pulver, der blandes med sterilt vand, inden det indgives (se information til sundhedspersoner til sidst i denne indlægsseddel).

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Fabrazyme anvendes kun under vejledning af en læge, der har erfaring med behandlingen af Fabrys sygdom. Din læge kan anbefale, at du bliver behandlet hjemme, hvis du opfylder visse kriterier. Tal med din læge, hvis du gerne vil behandles hjemme.

Den anbefalede dosis Fabrazyme til voksne er 1 mg/kg kropsvægt én gang hver 14. dag. Det er ikke nødvendigt at ændre dosis til patienter med nyresygdom.

Brug til børn og unge

Den anbefalede dosis Fabrazyme til børn og unge fra 8 til 16 år er 1 mg/kg kropsvægt, én gang hver 14. dag. Det er ikke nødvendigt at ændre dosis til patienter med nyresygdom.

Hvis du har brugt for meget Fabrazyme

Doser på op til 3 mg/kg kropsvægt har vist sig at være sikre.

Hvis du har glemt at bruge Fabrazyme

Hvis du har sprunget en infusion med Fabrazyme over, bedes du kontakte din læge.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

I kliniske studier er bivirkningerne hovedsagelig set, mens patienterne fik medicinen, eller kort tid efter ("infusionsrelaterede reaktioner"). Alvorlige, livstruende allergiske reaktioner ("anafylaktoide reaktioner") er blevet indberettet for visse patienter. Hvis du oplever en alvorlig bivirkning, skal du **kontakte din læge med det samme**.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) omfatter kulderystelser, feber, kuldefornemmelse, kvalme, opkastning, hovedpine og unormale fornemmelser i huden som f.eks. brændende eller prikken. Lægen kan beslutte at nedsætte infusionshastigheden eller give dig andre lægemidler for at forhindre, at disse reaktioner opstår.

Liste over bivirkninger:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- | | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|---|
| • Brystmerter | • søvnighed | • træthed |
| • vejrtræknings- problemer | • hurtigere hjerterytme (puls) | • rødmen |
| • bleghed | • mavesmerter | • smerter |
| • kløen | • rygsmerter | • fornemmelse af at struben snører sig sammen |
| • unormal tåreproduktion | • udslæt | • svimmelhed |
| • svaghedsfølelse | • sænket hjerterytme | • hjertebanken |
| • tinnitus | • søvnliggende sløvhedstilstand | • reduceret smertetærskel |
| • tilstoppet næse | • kortvarigt bevidsthedstab | • brændende følelse |
| • diarré | • hoste | • hiven efter vejret |
| • hudrødme | • utilpashed i underlivet | • nældefeber |
| • muskelsmerter | • hævelser i ansigtet | • smerter i ekstremiteter |
| • forhøjet blodtryk | • ledsmerter | • næse- og svælgekatar |
| • pludselig hævelse i ansigt og hals | • sænket blodtryk | • hedeture |
| • væskeophobning i arme/ben | • utilpashed i brystet | • varmekølelse |
| • vertigo | • væskeansamling i ansigtet | • forhøjet legemstemperatur |
| • utilpashed i maven | • øgede vejrtræknings problemer | • nedsat følsomhed i munden |
| • muskelkramper | • muskelspændinger | • stivhed i bevægelsesapparatet |

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- | | | |
|----------------------------------|--------------------------------|--|
| • rysten | • kløende øjne | • langsom hjerterytme (puls) pga. forstyrrelse i reguleringen af hjertet |
| • røde øjne | • hævelser af ører | • forhøjet smertefølelse |
| • ørepine | • kramper i lungeområdet | • tilstoppelse af øvre luftveje |
| • halssmerter | • næseflåd | • rødt udslæt |
| • hurtig vejrtrækning | • halsbrand | • (rødprikket) misfarvning af huden |
| • kløende udslæt | • hud ubehag | • kolde arme/ben |
| • varme- og kuldefølelse | • smerter i bevægeapparatet | • blodstørkning ved indgivelsesstedet |
| • synkebesvær | • betændelse af næseslimhinden | • misfarvning af huden |
| • smerter på indgivelsesstedet | • influenza-lignende symptomer | • væskeansamling |
| • reaktion ved indgivelsesstedet | • ubehag | |

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- | | |
|--|--------------------------|
| • Lavere niveauer af oxygen (ilt) i blodet | • Alvorlig karbetændelse |
|--|--------------------------|

Hos nogle patienter, der til at starte med blev behandlet med den anbefalede dosis, men hvor dosis senere blev reduceret i en længere periode, blev nogle af symptomerne på Fabrys sygdom oftere rapporteret.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Rekonstituerede og fortyndede opløsninger

Den rekonstituerede opløsning må ikke opbevares, men skal straks fortyndes. Den fortyndede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 2 °C – 8 °C

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Fabrazyme indeholder:

- Aktivt stof: agalsidase beta, 1 hætteglas indeholder 5 mg. Efter fortynding indeholder hvert hætteglas 5 mg agalsidase beta pr. ml.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Mannitol (E421)
 - Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E339)
 - Dinatriumphosphatheptahydrat (E339)

Udseende og pakningsstørrelser

Fabrazyme leveres som et hvidt til offwhite pulver. Efter rekonstitution er det en klar, farveløs væske uden fremmede partikler. Det rekonstituerede koncentrat skal fortyndes. Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hætteglas pr. karton. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Brugsanvisning - rekonstitution, fortynding og indgivelse

Pulveret til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker, fortyndes med 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske og administreres ved intravenøs infusion.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser brugerens ansvar. Den rekonstituerede opløsning kan ikke opbevares og bør øjeblikkeligt fortyndes; kun den fortyndede opløsning kan gemmes i op til 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Anvend aseptisk teknik

1. Det antal hætteglas, der skal rekonstitueres, bestemmes på basis af den enkelte patients vægt, og det nødvendige antal hætteglas tages ud af køleskabet for, at de kan opnå stuetemperatur (på ca. 30 minutter). Fabrazyme hætteglas er kun til engangsbrug.

Rekonstitution

2. Hvert hætteglas Fabrazyme 5 mg skal rekonstitueres med 1,1 ml vand til injektionsvæsker. Kraftig indvirkning af vand til injektionsvæsker på pulveret bør undgås, og det blandes forsigtigt for at undgå skumdannelse. Dette foregår ved at tilsætte vand til injektionsvæsker drypvist ned langs indersiden af hætteglasset og ikke direkte ned på lyofilisatet. Hvert hætteglas rulles og vippes forsigtigt. Hætteglasset bør ikke vendes på hovedet, hvirvles eller rystes.
3. Det rekonstituerede koncentrat indeholder 5 mg agalsidase beta pr. ml og fremstår som en klar farveløs opløsning. pH i det rekonstituerede koncentrat er cirka 7,0. Før yderligere fortynding efterses det rekonstituerede koncentrat i hvert hætteglas for partikler og misfarvning. Koncentratet må ikke bruges, hvis der ses fremmede partikler, eller hvis det er misfarvet.
4. Efter rekonstitution anbefales det, at man omgående fortynder hætteglassene, for at mindske dannelse af proteinpartikler over tid.

5. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Fortynding

6. Før tilsætning af det volumen af det rekonstituerede koncentrat, som er nødvendigt til patientens Fabrazyme-dosis, anbefales det at fjerne et tilsvarende volumen 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske fra infusionsposen.
7. Luften inden i infusionsposen fjernes for at mindske luft/væske berøringsfladen.
8. Der trækkes langsomt 1,0 ml (svarende til 5 mg) rekonstitueret koncentrat ud fra hvert hætteglas op til det totale volumen, der er nødvendigt til patientens dosis. Nåle med filter bør ikke anvendes, og skumdannelse bør undgås.
9. Dernæst injiceres det rekonstituerede koncentrat langsomt direkte i 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske (ikke ind i et eventuelt resterende luftrum) til en slutkoncentration mellem 0,05 mg/ml og 0,7 mg/ml. Det totale volumen af 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske (mellem 50 og 500 ml) bestemmes på basis af den individuelle dosis. For doser under 35 mg bruges mindst 50 ml, for doser mellem 35 og 70 mg bruges mindst 100 ml, for doser mellem 70 og 100 mg bruges mindst 250 ml, og for doser over 100 mg bruges altid 500 ml. Infusionsposen vendes forsigtigt eller masseres let for at blande infusionsvæsken. Infusionsposen bør ikke rystes eller bevæges voldsomt.

Administration

10. For at fjerne alle proteinpartikler anbefales det at administrere den fortyndede infusionsvæske gennem et in-line 0,2 µm filter med lav proteinbinding, hvilket ikke vil medføre tab af agalsidase beta-aktivitet. Den initiale i.v. infusionshastighed bør ikke være hurtigere end 0,25 mg/min (15 mg/time). Infusionshastigheden kan nedsættes i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er).

Når patientens tolerance er veletableret, kan infusionshastigheden øges i trin af 0,05 – 0,083 mg/min (trinvis stigning af 3 – 5 mg/time) ved hver efterfølgende infusion. I kliniske studier med klassiske patienter blev infusionshastigheden øget trinvist til en varighed på mindst 2 timer. Dette blev opnået efter 8 initiale infusioner med 0,25 mg/min (15 mg/time) uden IAR'er, ændringer i infusionshastigheden eller afbrydelser i infusionen. En yderligere reduktion i infusionstiden til 1,5 time var tilladt hos patienter uden nye IAR'er under de sidste 10 infusioner eller rapporterede alvorlige bivirkninger inden de sidste 5 infusioner. Hvert hastighedstrin med 0,083 mg/min (~5 mg/time) var vedligeholdt for 3 infusioner i træk, uden nye IAR'er, ændringer i infusionshastigheden eller afbrydelser i infusionen, før den efterfølgende hastighed blev forøget.

Den maksimale infusionshastighed bør ikke være over 0,25 mg/min (15 mg/time) hos patienter, der vejer < 30 kg.