ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fabrazyme 35 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Fabrazyme 5 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fabrazyme 35 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ciascun flaconcino di Fabrazyme contiene un valore nominale di 35 mg di agalsidasi beta. Dopo la ricostituzione con 7,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili, ogni flaconcino di Fabrazyme contiene 5 mg/mL (35 mg/7 mL) di agalsidasi beta. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita (vedere paragrafo 6.6).

Fabrazyme 5 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ciascun flaconcino di Fabrazyme contiene un valore nominale di 5 mg di agalsidasi beta. Dopo la ricostituzione con 1,1 mL di acqua per preparazioni iniettabili, ogni flaconcino di Fabrazyme contiene 5 mg/mL di agalsidasi beta. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita (vedere paragrafo 6.6).

Agalsidasi beta è una forma ricombinante della α-galattosidasi A umana ed è prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante da colture cellulari di ovaio di criceto cinese (CHO). La sequenza di aminoacidi della forma ricombinante, così come la sequenza di nucleotidi che l'ha codificata, sono identiche alla forma naturale della α-galattosidasi A.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
Liofilizzato o polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fabrazyme è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine nei pazienti con diagnosi confermata di malattia di Fabry (deficit di α-galattosidasi A).

Fabrazyme è indicato negli adulti, nei bambini e negli adolescenti a partire dagli 8 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Fabrazyme deve essere somministrato sotto controllo di un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da malattia di Fabry o da altre patologie metaboliche ereditarie.

Posologia
La dose consigliata di Fabrazyme è 1 mg/kg di peso corporeo, somministrato una volta ogni 2 settimane come infusione endovenosa.

Per i pazienti che tollerano bene le infusioni, è possibile valutare la somministrazione a domicilio delle infusioni di Fabrazyme. La decisione di passare alla somministrazione a domicilio dell'infusione deve essere presa dopo valutazione e raccomandazione da parte del medico curante. I pazienti che sperimentano eventi avversi durante l'infusione a domicilio, devono **interrompere l'infusione** immediatamente e contattare un operatore sanitario. Le infusioni successive probabilmente dovranno

essere eseguite in ambiente ospedaliero. La dose e la velocità di infusione dovranno rimanere identiche a quelle usate nella somministrazione a domicilio e non dovranno subire alcun cambiamento senza la supervisione di un operatore sanitario.

Popolazioni speciali
Compromissione renale
Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale.

Compromissione epatica
Non sono stati eseguiti studi su pazienti con insufficienza epatica.

Anziani
La sicurezza e l'efficacia di Fabrazyme nei pazienti di età superiore a 65 anni non sono state stabilite. Pertanto, nessuna posologia può essere attualmente raccomandata in questi pazienti.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Fabrazyme nei bambini di età compresa fra 0 e 7 anni non sono state ancora stabilite. I dati ad oggi disponibili sono decritti nei paragrafi 5.1 e 5.2 ma non si può fare alcuna raccomandazione sulla posologia nei bambini fra 5 e 7 anni. Non sono disponibili dati nei bambini fra 0 e 4 anni. Nei bambini fra 8 e 16 anni non è necessario un aggiustamento della dose.

Per i pazienti di peso < 30 kg, la velocità di infusione massima deve rimanere di 0,25 mg/min (15 mg/h).

Modo di somministrazione

Fabrazyme deve essere somministrato mediante infusione endovenosa (EV)

L'iniziale velocità di infusione EV non deve superare 0,25 mg/min (15 mg/ora), La velocità di infusione può essere rallentata in caso di reazioni associate all'infusione (IAR).

Una volta ben stabilita la tolleranza del paziente, la velocità di infusione può essere aumentata con incrementi da 0,05 a 0,083 mg/min (incrementi da 3 a 5 mg/h) ad ogni infusione successiva. In studi clinici con pazienti classici, la velocità di infusione è stata aumentata in modo incrementale fino a raggiungere una durata minima di 2 ore. Ciò è stato ottenuto dopo le iniziali 8 infusioni effettuate alla velocità di 0,25 mg/min (15 mg/h), senza alcuna IAR, variazione della velocità di infusione o interruzione dell'infusione. È stata consentita un'ulteriore riduzione del tempo di infusione a 1,5 ore per i pazienti che non avevano presentato nuove IAR durante le ultime 10 infusioni o eventi avversi gravi segnalati nelle ultime 5 infusioni. Ciascun incremento della velocità di 0,083 mg/min (~ 5 mg/h) è stato mantenuto per 3 infusioni consecutive, senza nuove IAR, variazioni della velocità di infusione o interruzioni dell'infusione, prima dei successivi aumenti della velocità.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità potenzialmente letale (reazione anafilattica) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Immunogenicità

Poiché agalsidasi beta (r-hαGAL) è una proteina ricombinante, nei pazienti che presentano una attività enzimatica residua scarsa o nulla è atteso lo sviluppo di anticorpi IgG. La maggior parte dei pazienti ha sviluppato anticorpi IgG alla r-hαGAL, normalmente entro 3 mesi dalla prima infusione di Fabrazyme. Nel tempo la maggior parte dei pazienti sieropositivi negli studi clinici ha evidenziato una tendenza alla riduzione dei titoli (sulla base di una riduzione ≥ a 4 volte del titolo, dalla misurazione di picco all'ultima misurazione) (40 % dei pazienti), tollerizzazione (assenza di livelli anticorpali rilevabili, confermata da 2 analisi consecutive con radioimmunoprecipitazione (RIP)) (14 % dei pazienti), oppure il raggiungimento di un plateau (35 % dei pazienti).

Reazioni associate all'infusione

I pazienti che presentano anticorpi alla r-hαGAL sono maggiormente suscettibili a reazioni connesse all'infusione (infusion-associated reactions, IARs), definite come qualunque evento avverso insorto il giorno dell'infusione. Tali pazienti vanno trattati con cautela in caso di risomministrazione di agalsidasi beta (vedere paragrafo 4.8). Lo stato anticorpale deve essere regolarmente monitorato.

Negli studi clinici, il sessantasette percento (67 %) dei pazienti ha avuto almeno una reazione connessa all'infusione (vedere paragrafo 4.8). La frequenza delle IARs diminuiva nel tempo. Negli studi clinici i pazienti che presentavano reazioni connesse all'infusione lievi o moderate in corso di terapia con agalsidasi beta hanno proseguito la terapia dopo riduzione della velocità di infusione (~ 0,15 mg/min; 10 mg/ora) e/o pre-trattamento con antistaminici, paracetamolo, ibuprofene e/o corticosteroidi.

Ipersensibilità

Come per qualunque medicinale proteico endovenoso, sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico.

Un numero limitato di pazienti ha avuto reazioni che suggeriscono ipersensibilità immediata (Tipo I). Se insorgono reazioni severe di tipo allergico o anafilattico, è necessario considerare l'interruzione immediata della somministrazione di Fabrazyme e l'avvio di un trattamento appropriato. È necessario attenersi agli standard medici correnti in materia di trattamento di emergenza. In uno studio clinico con un attento rechallenge, Fabrazyme è stato risomministrato a tutti i 6 pazienti risultati positivi per la presenza di anticorpi IgE o con test cutaneo positivo per Fabrazyme. In questo particolare studio, inizialmente la somministrazione di rechallenge è avvenuta a basse dosi e con una ridotta velocità di infusione (1/2 della dose terapeutica a 1/25 dell'iniziale velocità standard raccomandata). Se il paziente tollera l'infusione è possibile aumentare la dose, fino a giungere alla dose terapeutica di 1 mg/kg. Inoltre, la velocità di infusione può essere aumentata, accrescendo gradualmente la titolazione secondo la tollerabilità del paziente.

Pazienti con malattia renale in stadio avanzato

L'effetto del trattamento con Fabrazyme sui reni può essere limitato nel caso di pazienti con malattia renale in stadio avanzato.

Sodio

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione e sul metabolismo *in vitro*. In base al suo metabolismo, è improbabile che agalsidasi beta possa dare adito ad interazioni tra farmaci mediate dal citocromo P450.

Non somministrare Fabrazyme insieme a clorochina, amiodarone, benochina o gentamicina, considerato il rischio teorico di inibizione dell'attività intracellulare della α-galattosidasi A.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi sono dati limitati riguardanti l'uso di agalsidasi beta in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Fabrazyme durante la gravidanza.

Allattamento

Agalsidasi beta è escreto nel latte materno umano. L'effetto di agalsidasi beta sui neonati/lattanti non è noto. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Fabrazyme, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati eseguiti studi per valutare i potenziali effetti di Fabrazyme sulla compromissione della fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fabrazyme altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari il giorno della somministrazione, perché si possono manifestare capogiri, sonnolenza, vertigini e sincope (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Agalsidasi beta (r-hαGAL) è una proteina ricombinante, pertanto è atteso che i pazienti con attività enzimatica residua scarsa o assente sviluppino anticorpi IgG. I pazienti con anticorpi anti-r-hαGAL presentano una maggior probabilità di sperimentare reazioni associate all'infusione (IAR). In un piccolo numero di pazienti sono state riportate delle reazioni che suggeriscono un'immediata ipersensibilità, tipo I (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse molto comuni includono brividi, piressia, sensazione di freddo, nausea, vomito, cefalea e parestesia. Il sessantasette percento (67 %) dei pazienti ha sperimentato almeno una reazione associata all'infusione. Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono state riportate reazioni anafilattiche.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici su un totale di 168 pazienti (154 maschi e 14 femmine) trattati con Fabrazyme, somministrato alla dose di 1 mg/kg ogni 2 settimane, per un minimo di una infusione fino a un massimo di 5 anni, sono elencate nella tabella seguente, secondo la Classificazione per sistemi e organi e per frequenza (molto comune: ≥ 1/10; comune: ≥ 1/100, < 1/10; non comune: ≥ 1/1 000, < 1/100). La comparsa di una reazione avversa in un singolo paziente è definita come non comune alla luce del numero relativamente limitato di pazienti trattati. La tabella seguente include anche le reazioni avverse segnalate unicamente durante il periodo post-marketing, nella categoria di frequenza "non nota" (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse sono state prevalentemente di entità da lieve a moderata.

Incidenza delle reazioni avverse correlate al trattamento con Fabrazyme

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni e infestazioni		nasofaringite	rinite	
Disturbi del sistema immunitario				reazione anafilattoide
Patologie del sistema nervoso	cefalea, parestesia	capogiro, sonnolenza, ipoestesia, sensazione di bruciore, letargia, sincope	iperestesia, tremore	---
Patologie dell'occhio	---	aumentata lacrimazione	prurito oculare, iperemia oculare	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	---	tinnito, vertigini	gonfiore auricolare, otalgia	
Patologie cardiache	---	tachicardia, palpitazioni, bradicardia	bradicardia sinusale	---
Patologie vascolari	---	rossore, ipertensione, pallore, ipotensione, arrossamento	estremità fredde	---
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	---	dispnea, congestione nasale, tensione della gola, sibilo, tosse, dispnea esacerbata	broncospasmo, dolore faringo-laringeo, rinorrea, tachipnea, congestione delle vie respiratorie superiori	ipossia
Patologie gastrointestinali	nausea, vomito	dolore addominale, dolore addominale superiore, disturbi addominali, disturbi allo stomaco, ipoestesia orale, diarrea	dispepsia, disfagia	---
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	---	prurito, orticaria, eruzione cutanea, eritema, prurito generalizzato, edema angioneurotico, tumefazione del viso, esantema maculo-papulare	livedo reticularis, esantema eritematoso, esantema pruriginoso, alterazione del colore della pelle, fastidio cutaneo	vasculite leucocitoclastica
Patologie del sistema muscoloscheletrico	---	dolore delle estremità, mialgia, dolore dorsale,	dolore muscoloscheletrico	---

e del tessuto connettivo		spasmi muscolari, artralgia, tensione muscolare, rigidità muscoloscheletrica		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	brividi, piressia, sensazione di freddo	stanchezza, fastidio al torace, sensazione di caldo, edema periferico, dolore, astenia, dolore toracico, edema della faccia, ipertermia	sensazione di caldo e freddo, malattia simil-influenzale, dolore in sede di infusione, reazione in sede di infusione, trombosi in sede di iniezione, malessere, edema	
Esami diagnostici				saturazione di ossigeno diminuita
Nell'ambito di questa tabella ≥ 1 % indica reazioni osservate in 2 o più pazienti. La terminologia usata per le reazioni avverse si basa su quella del Dizionario medico per le attività regolatorie (MedDRA)				

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni associate all'infusione
Le reazioni associate all'infusione hanno comportato principalmente febbre e brividi. Si sono avuti ulteriori sintomi, comprese dispnea da lieve o moderata, ipossia (riduzione della saturazione dell'ossigeno), tensione della gola e fastidio al torace, rossore, prurito, orticaria, edema della faccia, edema angioneurotico, rinite, broncospasmo, tachipnea, respiro sibilante, ipertensione, ipotensione, tachicardia, palpitazioni; dolori addominali, nausea, vomito, dolore associato all'infusione, tra cui dolori delle estremità, mialgia e cefalea.

Le reazioni associate all'infusione sono state controllate mediante la riduzione della velocità di infusione, accompagnata dalla somministrazione di medicinali antinfiammatori non steroidei, antistaminici e/o corticosteroidi. Il sessantasette percento (67 %) dei pazienti ha riferito almeno una reazione associata all'infusione. La frequenza di tali reazioni diminuiva nel tempo. La maggior parte di queste reazioni può essere attribuita alla formazione di anticorpi IgG e/o all'attivazione del complemento. È stata dimostrata la presenza di anticorpi IgE in un numero ridotto di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Le limitate informazioni da studi clinici suggeriscono che il profilo di sicurezza del trattamento con Fabrazyme nei pazienti pediatrici di 5 - 7 anni di età, trattati sia con 0,5 mg/kg ogni 2 settimane che con 1,0 mg/kg ogni 4 settimane è sovrapponibile a quello dei pazienti (di età superiore a 7 anni) trattati con 1,0 mg/kg ogni 2 settimane.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici si sono usate dosi fino a 3 mg/kg di peso corporeo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, enzimi.
Codice ATC: A16AB04

Malattia di Fabry

La malattia di Fabry è una patologia progressiva, ereditaria, eterogenea e multisistemica, che colpisce sia uomini che donne. È caratterizzata da un deficit di α-galattosidasi. La riduzione o l'assenza di attività dell'α-galattosidasi determina la presenza di elevate concentrazioni di GL-3 e della sua forma solubile associata lyso-GL-3 nel plasma e l'accumulo di GL-3 nei lisosomi di varie tipologie cellulari, comprese le cellule endoteliali e parenchimali, portando in definitiva a un deterioramento clinico potenzialmente fatale in conseguenza di complicanze renali, cardiache e cerebrovascolari.

Meccanismo di azione

La base logica della terapia enzimatica sostitutiva consiste nel ripristinare un livello di attività enzimatica sufficiente a eliminare il substrato accumulatosi nei tessuti degli organi prevenendo, stabilizzando o invertendo pertanto il processo di declino funzionale di questi organi prima che si verifichino danni irreversibili.

A seguito dell'infusione endovenosa, agalsidasi beta viene rapidamente rimosso dal circolo e captato dall'endotelio vascolare e dalle cellule parenchimali all'interno dei lisosomi, probabilmente attraverso i recettori del mannosio-6 fosfato, mannosio e delle asialoglicoproteine.

Efficacia clinica e sicurezza

L'efficacia e la sicurezza di Fabrazyme sono state esaminate in due studi pediatrici, uno studio per la determinazione del regime posologico, in due studi in doppio cieco controllati con placebo, uno studio di estensione in aperto, in pazienti sia maschi che femmine e nella letteratura scientifica pubblicata.

Nello studio per la determinazione del regime posologico sono stati valutati gli effetti di 0,3, 1,0 e 3,0 mg/kg somministrati ogni 2 settimane e di 1,0 e 3,0 mg/kg somministrati ogni 2 giorni. Con tutte le dosi si è osservata una riduzione di GL-3 in sede renale, cardiaca, cutanea e plasmatica. La clearance plasmatica di GL-3 è avvenuta in modo dose-dipendente, ma risultava meno uniforme alla dose di 0,3 mg/kg. Anche le reazioni connesse all'infusione erano dose-dipendenti.

Nel primo studio clinico controllato con placebo su 58 pazienti con malattia di Fabry con fenotipo classico (56 maschi e 2 femmine), Fabrazyme si è dimostrato efficace nell'eliminazione del GL-3 dall'endotelio vascolare dei reni dopo 20 settimane di trattamento. Questa eliminazione è stata ottenuta nel 69 % dei pazienti trattati con Fabrazyme (20/29) ma in nessuno dei pazienti cui è stato somministrato il placebo ($p < 0,001$). Questo dato è stato supportato dal riscontro di una riduzione statisticamente significativa dell'accumulo di GL-3 all'interno del rene, cuore e cute nel loro insieme e nei singoli organi in pazienti trattati con agalsidasi beta rispetto a quelli del gruppo placebo ($p < 0,001$). La clearance persistente nel tempo di GL-3 dall'endotelio vascolare renale, durante il trattamento con agalsidasi beta, è stata ulteriormente dimostrata nell'estensione in aperto del suddetto studio. Essa è stata ottenuta in 47 dei 49 pazienti (96 %) per i quali si disponeva di informazioni al mese 6, e in tutti gli 8 pazienti (100 %) per i quali si disponeva di informazioni al termine dello studio (fino a un totale di 5 anni di trattamento). Vi è stata clearance di GL-3 anche in svariate altre tipologie

cellulari in sede renale. I livelli plasmatici di GL-3 si sono rapidamente normalizzati con il trattamento e sono rimasti nella norma nell'arco di 5 anni.

La funzione renale, misurata tramite la velocità di filtrazione glomerulare e la creatinina sierica, nonché con la proteinuria, si è mantenuta stabile nella maggior parte dei pazienti. Tuttavia, l'effetto del trattamento con Fabrazyme sulla funzione renale era limitato in alcuni pazienti con patologia renale in stadio avanzato.

Malgrado non siano stati effettuati studi specifici per valutare l'effetto sui segni e sintomi di natura neurologica, i risultati indicano inoltre che i pazienti possono avere una riduzione del dolore e migliore qualità della vita grazie alla terapia enzimatica sostitutiva.

È stato eseguito un altro studio in doppio cieco controllato con placebo su 82 pazienti con malattia di Fabry con un fenotipo classico (72 maschi e 10 femmine) per determinare se Fabrazyme riduce il tasso di incidenza di patologie renali, cardiache o cerebrovascolari o di decesso. Il tasso degli eventi clinici è stato notevolmente inferiore nel caso dei pazienti trattati con Fabrazyme rispetto a quelli trattati con placebo (riduzione del rischio = 53 % nella popolazione intenzione al trattamento ($p = 0,0577$); riduzione del rischio = 61 % nella popolazione per protocollo ($p = 0,0341$). Questo risultato era comune agli eventi renali, cardiaci e cerebrovascolari.

Due ampi studi osservazionali hanno seguito un gruppo di pazienti (n = da 89 a 105) che hanno ricevuto una dose standard di Fabrazyme (1,0 mg/kg ogni 2 settimane) o una dose ridotta di Fabrazyme (0,3 - 0,5 mg/kg ogni 2 settimane) seguita da un passaggio ad agalsidasi alfa (0,2 mg/kg ogni 2 settimane) o sono passati direttamente ad agalsidasi alfa (0,2 mg/kg ogni 2 settimane). A causa del disegno osservazionale, multicentrico di questi studi basati su un contesto clinico *real-world*, sono presenti fattori confondenti che influenzano l'interpretazione dei risultati, inclusa la selezione dei pazienti e l'assegnazione dei gruppi di trattamento e i parametri disponibili tra i centri nel tempo. A causa della rarità della malattia di Fabry, le popolazioni prese in esame negli studi osservazionali si sono sovrapposte e i gruppi di trattamento nei rispettivi studi erano poco numerosi. Inoltre, la maggior parte dei pazienti con forme più gravi della malattia, in particolare gli uomini, ha mantenuto la dose standard di Fabrazyme, mentre si è verificata più frequentemente una modifica nel trattamento nei pazienti con forme meno gravi della malattia e nelle donne. I confronti tra i gruppi devono essere quindi interpretati con cautela.

Il gruppo trattato con la dose standard di Fabrazyme non ha mostrato cambiamenti significativi nella funzione cardiaca, renale o neurologica o nei sintomi correlati alla malattia di Fabry. Allo stesso modo, non sono stati osservati cambiamenti significativi nella funzione cardiaca o neurologica nei pazienti del gruppo trattato con una dose ridotta di Fabrazyme. Tuttavia, è stato osservato il deterioramento dei parametri renali, misurato come la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), nei pazienti trattati con una dose inferiore ($p < 0,05$). Le riduzioni annuali dell'eGFR erano attenuate nei pazienti che sono tornati in trattamento con la dose standard di Fabrazyme. Questi risultati sono coerenti con i dati di follow-up a 10 anni del Canadian Fabry Disease Initiative Registry.

Negli studi osservazionali è stato osservato un aumento dei sintomi correlati alla malattia di Fabry (ad es. dolore gastrointestinale, diarrea) in pazienti che avevano ricevuto una riduzione della dose di agalsidasi beta.

Anche nell'ambito postmarketing è stata acquisita esperienza in pazienti che hanno iniziato il trattamento con Fabrazyme a una dose di 1 mg/kg ogni 2 settimane e successivamente hanno ricevuto una dose ridotta per un periodo prolungato. Alcuni di questi pazienti hanno riportato spontaneamente l'aumento di alcuni dei seguenti sintomi: dolore, parestesia e diarrea, come pure manifestazioni a livello cardiaco, del sistema nervoso centrale e renale. Questi sintomi riportati sono sovrapponibili al naturale decorso della malattia di Fabry.

In un'analisi condotta sul registro Fabry, i tassi di incidenza (intervallo di confidenza al 95 %) del primo evento clinico grave nei pazienti maschi classici trattati con Fabrazyme, che presentavano anticorpi IgG anti-agalsidasi beta confermati, erano 43,98 (18,99, 86,66), 48,60 (32,03; 70,70) e 56,07

(30,65; 94,07) per 1 000 anni-persona rispettivamente nei gruppi di titoli con picco basso, medio e alto. Queste differenze osservate non erano statisticamente significative.

Popolazione pediatrica

In uno studio pediatrico in aperto, sedici pazienti con malattia di Fabry (fra 8 e 16 anni; 14 maschi e 2 femmine) hanno ricevuto il trattamento con 1,0 mg/kg ogni 2 settimane per un anno. L'eliminazione di GL-3 dall'endotelio vascolare superficiale della cute è stata ottenuta nella totalità dei pazienti che presentavano accumulo di GL-3 al basale. Le 2 pazienti femmine presentavano accumulo basale di GL-3 nell'endotelio vascolare superficiale della cute scarso o nullo e ciò rende questa conclusione applicabile solo ai pazienti di sesso maschile.

In un ulteriore studio clinico pediatrico in aperto di 5 anni, 31 pazienti maschi di età compresa fra 5 e 18 anni sono stati randomizzati prima dell'insorgenza di sintomi clinici a carico degli organi maggiori e trattati con due regimi di dosaggio più basso di agalsidasi beta, 0,5 mg/kg ogni 2 settimane o 1,0 mg/kg ogni 4 settimane. I risultati sono stati simili fra i due gruppi di trattamento. I valori di GL-3 dell'endotelio capillare cutaneo superficiale sono stati ridotti a zero o mantenuti a zero in tutti gli intervalli successivi al basale dopo l'inizio del trattamento in 19/27 pazienti che hanno completato lo studio senza aumento della dose. In un sottogruppo di 6 pazienti sono state ottenute biopsie renali al basale e dopo 5 anni: in tutti, i valori di GL-3 dell'endotelio capillare renale sono stati ridotti a zero ma sono stati osservati effetti molto variabili nel GL-3 dei podociti, con una riduzione in 3 pazienti. Dieci (10) pazienti soddisfacevano i criteri da protocollo per un incremento di dose, due (2) hanno avuto un incremento fino alla dose raccomandata di 1,0 mg/kg ogni 2 settimane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito della somministrazione di agalsidasi beta per via endovenosa a pazienti adulti, a dosi di 0,3 mg, 1 mg e 3 mg/kg di peso corporeo, si è assistito ad un innalzamento maggiore dei valori AUC rispetto alla dose, a causa di una riduzione della clearance che dimostra una saturazione. L'emivita di eliminazione era dose-indipendente e variava da 45 a 100 minuti.

A seguito della somministrazione di agalsidasi beta a pazienti adulti con un tempo di infusione di circa 300 minuti e a una dose bisettimanale di 1mg/kg di peso corporeo, le concentrazioni plasmatiche C_{max} sono variate da 2 000 a 3 500 ng/mL, mentre il valore AUC_{inf} è variato da 370 a 780 μg·min/mL. Il Vss è rimasto nel range 8,3 - 40,8 L, la clearance plasmatica è stata di 119 - 345 mL/min e l'emivita media di eliminazione è stata di 80 - 120 minuti.

Agalsidasi beta è una proteina e si prevede che sia degradata metabolicamente tramite l'idrolisi peptidica. Di conseguenza, anche una funzionalità epatica compromessa non dovrebbe avere effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di agalsidasi beta. Si ritiene che l'eliminazione renale di agalsidasi beta rappresenti un percorso secondario di clearance.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di Fabrazyme è stata inoltre valutata in due studi pediatrici. In uno di questi studi, 15 pazienti pediatrici con dati di farmacocinetica disponibili, di età fra 8,5 e 16 anni, con peso corporeo fra 27,1 e 64,9 kg, sono stati trattati con 1,0 mg/kg ogni 2 settimane. La clearance (CL) di agalsidasi beta non è stata influenzata dal peso corporeo in questa popolazione di pazienti. La CL basale era 77 mL/min, con volume di distribuzione allo *steady-state* (Vss) di 2,6 L; l'emivita era di 55 min. Dopo sieroconversione IgG, la CL calava a 35 mL/min, il Vss aumentava a 5,4 L e l'emivita aumentava a 240 min. L'effetto netto di questi cambiamenti dopo la sieroconversione era un aumento di 2 - 3 volte nell'esposizione, sulla base dei valori AUC e C_{max}. Non sono stati riscontrati problemi di sicurezza imprevisti nei pazienti con aumento dell'esposizione dopo sieroconversione.
In un altro studio su 30 pazienti pediatrici con dati di farmacocinetica disponibili, di età fra 5 e 18 anni, trattati con due regimi di dosaggio più basso, 0,5 mg/kg ogni 2 settimane e 1,0 mg/kg ogni 4 settimane, la CL media era 4,6 e 2,3 mL/min/kg, rispettivamente, il Vss era 0,27 e 0,22 L/kg, rispettivamente, e l'emivita media di eliminazione era 88 e 107 minuti, rispettivamente. Dopo

sieroconversione IgG, non vi è stato cambiamento apparente nella CL (+ 24 % e + 6 %, rispettivamente), mentre il Vss era 1,8 e 2,2 volte più alto, con l'effetto netto di un modesto decremento nella C_{max} (fino a - 34 % e - 11 % rispettivamente) e nessun cambiamento nella AUC (- 19 % e - 6 %, rispettivamente).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dose unica, tossicità a dosi ripetute e tossicità embrionale/fetale. Non sono ancora stati effettuati studi relativamente ad altre fasi dello sviluppo. Non si prevede alcun potenziale effetto genotossico o cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato (E 339)
Disodio fosfato eptaidrato (E339)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali nella stessa infusione.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Soluzioni ricostituite e diluite

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto medicinale deve essere usato immediatamente. Se il prodotto non viene usato immediatamente, la conservazione e le condizioni del prodotto medicinale vigenti prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore. La soluzione ricostituita non può essere conservata e deve essere diluita immediatamente. Soltanto la soluzione diluita può essere conservata per un massimo di 24 ore a 2 ºC – 8 ºC.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fabrazyme 35 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Fabrazyme 35 mg è contenuto in flaconcini di vetro trasparente Tipo I da 20 mL. Il sistema di chiusura consiste in un tappo di butile siliconato con un sigillo in alluminio con copertura in plastica e apertura a scatto.

Dimensioni delle confezioni: 1, 5 e 10 flaconcini in ciascuna scatola.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Fabrazyme 5 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Fabrazyme 5 mg è contenuto in flaconcini di vetro trasparente Tipo I da 5 mL. Il sistema di chiusura consiste in un tappo di butile siliconato con un sigillo in alluminio con copertura in plastica e apertura a scatto.

Dimensioni delle confezioni: 1, 5 e 10 flaconcini in ciascuna scatola.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili, diluita ulteriormente con soluzione di cloruro di sodio per iniezioni allo 0,9 % e infine somministrata con infusione endovenosa. Deve essere utilizzata una tecnica asettica.

Il numero di flaconcini che occorre ricostituire deve essere determinato, sulla base del peso del singolo paziente, e il necessario numero di flaconcini deve essere tolto dal frigorifero, affinché raggiungano la temperatura ambiente (nel giro di circa 30 minuti). Ciascun flaconcino di Fabrazyme è esclusivamente monouso.

Ricostituzione

Fabrazyme 35 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ciascun flaconcino di Fabrazyme 35 mg deve essere ricostituito con 7,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili. Devono essere evitati un impatto energico dell'acqua per iniezioni sulla polvere e la formazione di schiuma. Questo si ottiene attraverso una lenta aggiunta per gocciolamento dell'acqua per iniezioni lungo la superficie interna del flaconcino e non direttamente sul liofilizzato. Ciascun flaconcino deve essere ruotato ed inclinato delicatamente. Il flaconcino non deve essere capovolto, ruotato né agitato forte.

Fabrazyme 5 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ciascun flaconcino di Fabrazyme 5 mg deve essere ricostituito con 1,1 mL di acqua per preparazioni iniettabili. Devono essere evitati un impatto energico dell'acqua per iniezioni sulla polvere e la formazione di schiuma. Questo si ottiene attraverso una lenta aggiunta per gocciolamento dell'acqua per iniezioni lungo la superficie interna del flaconcino e non direttamente sul liofilizzato. Ciascun flaconcino deve essere ruotato ed inclinato delicatamente. Il flaconcino non deve essere capovolto, ruotato né agitato forte.

La soluzione ricostituita contiene 5 mg di agalsidasi beta per ogni mL ed ha l'aspetto di una soluzione trasparente ed incolore. Il pH della soluzione ricostituita è di circa 7,0. Prima dell'ulteriore diluizione, la soluzione ricostituita all'interno di ciascun flaconcino deve essere ispezionata a vista per escludere la presenza di materiale particellare e di alterazioni del colore. La soluzione non deve essere utilizzata se presenta particelle estranee o se è alterata nel colore.

Dopo la ricostituzione, si consiglia di diluire tempestivamente i flaconcini, per minimizzare la formazione di particelle col passare del tempo.

Diluizione

Fabrazyme 35 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Prima di aggiungere il volume ricostituito di Fabrazyme necessario per la dose da somministrare al paziente, si consiglia di asportare un volume equivalente di soluzione di cloruro di sodio per iniezioni allo 0,9 % dalla sacca per infusione.

L’aria presente nella sacca per infusione deve essere aspirata, per minimizzare l’interfaccia aria/liquido.

Devono essere lentamente aspirati 7,0 mL di soluzione ricostituita da ogni flaconcino (pari a 35 mg), fino a giungere al volume totale richiesto per la dose da somministrare al paziente. Non devono essere utilizzati aghi provvisti di filtro e deve essere evitata la formazione di schiuma.

In seguito, la soluzione ricostituita deve essere lentamente iniettata direttamente nella soluzione di cloruro di sodio per iniezioni allo 0,9 % (non nell’eventuale spazio vuoto rimasto), sino ad ottenere una concentrazione finale tra 0,05 mg/mL e 0,7 mg/mL. Il volume totale di soluzione di cloruro di sodio 0,9 % per infusione (tra 50 e 500 mL) deve essere determinato sulla base della dose individuale. Per dosi inferiori a 35 mg, deve essere usato un minimo di 50 mL; per dosi fra 35 e 70 mg, deve essere usato un minimo di 100 mL; per dosi fra 70 e 100 mg deve essere usato un minimo di 250 mL; per dosi oltre 100 mg, deve essere usato solo 500 mL. La sacca per infusione deve essere capovolta piano o frizionata, per miscelare la soluzione diluita. La sacca per infusione non deve essere scossa né agitata eccessivamente.

<u>Fabrazyme 5 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione</u>

Prima di aggiungere il volume ricostituito di Fabrazyme necessario per la dose da somministrare al paziente, si consiglia di asportare un volume equivalente di soluzione di cloruro di sodio per iniezioni allo 0,9 % dalla sacca per infusione.
L’aria presente nella sacca per infusione deve essere aspirata, per minimizzare l’interfaccia aria/liquido.

Devono essere lentamente aspirati 1,0 mL di soluzione ricostituita da ogni flaconcino (pari a 5 mg), fino a giungere al volume totale richiesto per la dose da somministrare al paziente. Non devono essere usati aghi provvisti di filtro e deve essere evitata la formazione di schiuma.

In seguito, la soluzione ricostituita deve essere lentamente iniettata direttamente nella soluzione di cloruro di sodio per iniezioni allo 0,9 % (non nell’eventuale spazio vuoto rimasto), sino ad ottenere una concentrazione finale tra 0,05 mg/mL e 0,7 mg/mL. Il volume totale di soluzione di cloruro di sodio 0,9 % per infusione (tra 50 e 500 mL) deve essere determinato sulla base della dose individuale. Per dosi inferiori a 35 mg, deve essere usato un minimo di 50 mL; per dosi fra 35 e 70 mg, deve essere usato un minimo di 100 mL; per dosi fra 70 e 100 mg deve essere usato un minimo di 250 mL; per dosi oltre 100 mg, deve essere usato solo 500 mL. La sacca per infusione deve essere capovolta piano o frizionata leggermente, per miscelare la soluzione diluita. Non scuotere né agitare eccessivamente La sacca per infusione non deve essere scossa né agitata eccessivamente.

Somministrazione

Si raccomanda di somministrare la soluzione diluita attraverso un filtro in linea a basso legame proteico di 0,2 μm, per asportare qualunque particella proteica, che non causerà alcuna perdita di attività di agalsidasi beta. L’iniziale velocità di infusione EV non deve superare 0,25 mg/min (15 mg/ora).
La velocità di infusione può essere rallentata in caso di reazioni associate all’infusione (IAR).

Una volta ben stabilita la tolleranza del paziente, la velocità di infusione può essere aumentata con incrementi da 0,05 a 0,083 mg/min (incrementi da 3 a 5 mg/h) ad ogni infusione successiva. In studi clinici con pazienti classici, la velocità di infusione è stata aumentata in modo incrementale fino a raggiungere una durata minima di 2 ore. Ciò è stato ottenuto dopo le iniziali 8 infusioni effettuate alla velocità di 0,25 mg/min (15 mg/h), senza alcuna IAR, variazione della velocità di infusione o interruzione dell’infusione. È stata consentita un’ulteriore riduzione del tempo di infusione a 1,5 ore per i pazienti che non avevano presentato nuove IAR durante le ultime 10 infusioni o eventi avversi gravi segnalati nelle ultime 5 infusioni. Ciascun incremento della velocità di 0,083 mg/min (~ 5 mg/h) è stato mantenuto per 3 infusioni consecutive, senza nuove IAR, variazioni della velocità di infusione o interruzioni dell’infusione, prima dei successivi aumenti della velocità.

Per i pazienti di peso < 30 kg, la velocità di infusione massima deve rimanere di 0,25 mg/min (15 mg/h).
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 agosto 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 28 luglio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea per i Medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'uso a domicilio di Fabrazyme in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educazionale, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato Membro dove Fabrazyme è in commercio, tutti gli operatori sanitari (HCP - Healthcare Professional) che dovranno prescrivere Fabrazyme abbiano ricevuto il seguente materiale educazionale, che include le guide per l'HCP e per il paziente/la persona che presta le cure:

Materiale educazionale per l'HCP:
Il materiale educazionale per l'HCP include i seguenti elementi:
- la guida per l'HCP
- il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Guida per l'HCP:
al fine di ridurre al minimo il rischio di reazioni di ipersensibilità ed errori terapeutici dell'infusione a domicilio, la guida dell'HCP contiene le seguenti informazioni chiave di sicurezza a supporto degli HCP (prescrittore e/o chi somministra Fabrazyme) nella gestione dei pazienti che ricevono a domicilio Fabrazyme:

Informazioni per l'HCP che prescrive Fabrazyme:
- informazioni sul rischio di errori terapeutici potenzialmente correlati all'uso a domicilio di Fabrazyme,
- criteri per determinare l'idoneità all'infusione a domicilio,
- utilizzo del registro,
- informazioni sulla necessità di fornire il materiale per i pazienti a tutti i pazienti che ricevono infusioni domiciliari di Fabrazyme.

Informazioni per l'HCP che somministra Fabrazyme:
- Informazioni sul rischio di errori terapeutici potenzialmente correlati all'uso a domicilio di Fabrazyme con particolare attenzione alle azioni necessarie per prevenire errori terapeutici che possono verificarsi a domicilio,
- informazioni sul rischio di reazioni di ipersensibilità inclusi segni e sintomi di ipersensibilità e le azioni raccomandate per quando si manifestano i sintomi,
- utilizzo del registro,
- informazioni sulla preparazione e somministrazione dell'infusione di Fabrazyme,
- formazione sulla preparazione e somministrazione dell'infusione di Fabrazyme (per i pazienti che intendono somministrarsi autonomamente il prodotto medicinale),
- informazioni sulla necessità di fornire il materiale per i pazienti a tutti i pazienti che ricevono infusioni a domicilio di Fabrazyme.

Materiale educazionale per il paziente:
Il materiale educazionale per il paziente include i seguenti elementi:
- la guida per il paziente,
- il foglio illustrativo.

Guida per il paziente:
La guida per il paziente contiene i seguenti elementi:
- informazioni sul rischio di reazioni di ipersensibilità inclusi segni e sintomi di ipersensibilità e le azioni raccomandate per quando si manifestano i sintomi,
- utilizzo del registro,

- chiare istruzioni dettagliate sulla ricostituzione e sulla somministrazione del prodotto medicinale (applicabile solo a coloro che si somministrano autonomamente il prodotto).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

SCATOLA ESTERNA, 1 FLACONCINO, 5 FLACONCINI, 10 FLACONCINI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fabrazyme 35 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
agalsidasi beta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene un valore nominale di 35 mg di agalsidasi beta. Dopo ricostituzione con 7,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili, ciascun flaconcino di Fabrazyme contiene 5 mg/mL (35 mg/7 mL) di agalsidasi beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

mannitolo (E421)
sodio diidrogeno fosfato monoidrato (E339)
disodio fosfato eptaidrato (E339)

Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione.
5 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione.
10 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare tutta la soluzione non utilizzata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25,
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/188/0011 flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione
EU/1/01/188/002 5 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione
EU/1/01/188/003 10 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Fabrazyme 35 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Fabrazyme 35 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
agalsidasi beta
Uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

SCATOLA ESTERNA (1 FLACONCINO, 5 FLACONCINI, 10 FLACONCINI)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fabrazyme 5 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
agalsidasi beta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene un valore nominale di 5 mg di agalsidasi beta. Dopo ricostituzione con 1,1 mL di acqua per preparazioni iniettabili, ciascun flaconcino di Fabrazyme contiene 5 mg/mL di agalsidasi beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

mannitolo (421)
sodio diidrogeno fosfato monoidrato (E339) disodio fosfato eptaidrato (E339)

Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione.
5 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione.
10 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare tutta la soluzione non utilizzata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25,
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/188/004 1 flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione
EU/1/01/188/005 5 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione
EU/1/01/188/006 10 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Fabrazyme 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Fabrazyme 5 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
agalsidasi beta
Uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Fabrazyme 35 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa
agalsidasi beta

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per Lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per Lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Fabrazyme e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Fabrazyme
3. Come usare Fabrazyme
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fabrazyme
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Fabrazyme e a cosa serve

Fabrazyme contiene il principio attivo agalsidasi beta ed è usato quale terapia enzimatica sostitutiva nella malattia di Fabry, dove il livello di attività dell'enzima α-galattosidasi è assente o inferiore alla norma. Se lei soffre della malattia di Fabry, una sostanza lipidica chiamata globotriaosilceramide (GL-3) non viene eliminata dalle cellule del suo organismo e va ad accumularsi nelle pareti dei vasi sanguigni dei suoi organi.

Fabrazyme è indicato per l'uso come terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine nei pazienti con diagnosi confermata di malattia di Fabry.

Fabrazyme è indicato negli adulti, nei bambini e negli adolescenti a partire dagli 8 anni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Fabrazyme

Non usi Fabrazyme
Se è allergico ad agalsidasi beta o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Fabrazyme.
Se viene trattato con Fabrazyme, potrebbe sviluppare reazioni associate all'infusione. Una reazione associata all'infusione è un qualsiasi effetto indesiderato che si manifesta durante l'infusione o entro la fine del giorno in cui viene effettuata l'infusione (vedere paragrafo 4). Se accusa una reazione di questo tipo, **contatti immediatamente il medico**. Potrebbe dover ricevere ulteriori medicinali per prevenire l'insorgenza di tali reazioni.

Bambini e adolescenti
Non sono stati eseguiti studi clinici su bambini con età compresa tra 0 e 4 anni. I rischi e benefici di Fabrazyme nei bambini di età compresa fra 5 e 7 anni non sono ancora stati stabiliti e pertanto non esiste una dose raccomandata per questo gruppo di età.

Altri medicinali e Fabrazyme
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Informi il medico se ha usato qualsiasi medicinale che contiene clorochina, amiodarone, benochina o gentamicina. Esiste un rischio teorico di riduzione dell'attività di agalsidasi beta.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Si ha esperienza limitata dell'uso di Fabrazyme nelle donne in gravidanza. Per precauzione, è preferibile evitare l'uso di Fabrazyme durante la gravidanza. Fabrazyme è escreto nel latte materno. Discuta con il Suo medico i rischi e i benefici dell'allattamento al seno rispetto alla prosecuzione della terapia con Fabrazyme. Non sono stati condotti studi per esaminare gli effetti di Fabrazyme sulla fertilità.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi se manifesta capogiri, sonnolenza, vertigini o svenimento durante o subito dopo la somministrazione di Fabrazyme (vedere paragrafo 4). Ne parli con il medico prima.

Fabrazyme contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Fabrazyme

Fabrazyme viene somministrato mediante fleboclisi in una vena (infusione endovenosa). Viene fornito sotto forma di polvere, che deve essere miscelata ad acqua sterile prima della somministrazione (vedere le informazioni per gli operatori sanitari al termine di questo foglio).
Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Fabrazyme viene utilizzato esclusivamente sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da malattia di Fabry. Il medico può decidere che lei venga trattato a domicilio posto che soddisfi alcuni criteri. Contatti il medico se desidera essere trattato a domicilio.

La dose consigliata di Fabrazyme per adulti è 1 mg/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni 2 settimane.
Non sono richieste regolazioni di dose nei pazienti affetti da malattia renale.

Uso nei bambini e negli adolescenti
La dose consigliata di Fabrazyme per bambini e adolescenti con età compresa tra 8 e 16 anni è 1 mg/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni 2 settimane. Non sono necessarie modifiche della dose per i pazienti affetti da malattia renale.

Se usa più Fabrazyme di quanto deve
Dosi fino a 3 mg/kg di peso corporeo si sono dimostrate sicure.

Se dimentica di usare Fabrazyme
Se non effettua una infusione di Fabrazyme, si rivolga al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Negli studi clinici gli effetti indesiderati sono stati osservati principalmente durante la somministrazione del medicinale o subito dopo ("reazioni associate all'infusione"). In alcuni pazienti sono state riportate reazioni allergiche gravi potenzialmente fatali ("reazioni anafilattiche"). Se accusa un qualsiasi effetto indesiderato grave, deve **contattare immediatamente il medico**.

I sintomi molto comuni (possono colpire più di 1 paziente su 10) includono brividi, febbre, sensazione di freddo, nausea, vomito, cefalea e sensazioni cutanee anomale, come prurito e formicolio. Il medico può decidere di ridurre la velocità di infusione o somministrarle altri medicinali per impedire la manifestazione di tali reazioni.

Elenco di altri effetti indesiderati:

<u>Comuni (può colpire fino a 1 soggetto su 10):</u>

- dolore al petto
- difficoltà respiratorie
- pallore
- prurito
- lacrimazione anomala
- senso di debolezza
- tinnito
- congestione nasale
- diarrea
- arrossamento
- dolore muscolare
- aumento della pressione del sangue
- improvviso gonfiore del viso e della gola
- edema delle estremità
- vertigini
- disturbi di stomaco
- spasmi muscolari
- sonnolenza
- aumento della frequenza cardiaca
- dolore addominale
- mal di schiena
- eruzione cutanea
- bassa frequenza cardiaca
- letargia
- sincope
- tosse
- disturbi addominali
- gonfiore del viso
- dolore articolare
- diminuzione della pressione del sangue
- senso di fastidio toracico
- edema del viso
- aumento delle difficoltà respiratorie
- tensione muscolare
- stanchezza
- rossore
- dolore
- tensione della gola
- capogiri
- palpitazioni
- ridotta sensibilità al dolore
- sensazione di bruciore
- respiro sibilante
- orticaria
- dolore alle estremità
- nasofaringite
- vampata di calore
- sensazione di caldo
- ipertermia
- diminuita sensibilità della bocca
- rigidità muscoloscheletrica

<u>Non comuni (può colpire fino a 1 soggetto su 100):</u>

- tremore
- occhi arrossati
- mal d'orecchio
- mal di gola
- respiro affannoso
- eruzione cutanea pruriginosa
- sensazione di freddo e caldo
- difficoltà nella deglutizione
- dolore nel punto dell'infusione
- reazione nel punto dell'infusione
- prurito agli occhi
- gonfiore delle orecchie
- broncospasmo
- naso gocciolante
- bruciore di stomaco
- fastidio cutaneo
- dolore muscoloscheletrico
- rinite
- malattia simil-influenzale
- malessere
- bassa frequenza cardiaca a causa di disturbi della conduzione
- maggiore sensibilità al dolore
- congestione delle vie respiratorie superiori
- eruzione cutanea di colore rosso
- alterazione del colore della pelle (chiazze violacee)
- freddo alle estremità
- coaguli di sangue nel punto dell'iniezione
- alterazione del colore della pelle
- edema

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- calo dei livelli di ossigeno nel sangue
- grave infiammazione dei vasi sanguigni

In alcuni pazienti trattati inizialmente con la dose raccomandata e successivamente con una dose ridotta per un periodo prolungato sono stati riportati più frequentemente alcuni sintomi della malattia di Fabry.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Fabrazyme

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcini chiusi
Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Soluzioni ricostituite e diluite
La soluzione ricostituita non può essere conservata e deve essere diluita immediatamente. Soltanto la soluzione diluita può essere conservata per un massimo di 24 ore a 2 ºC – 8 ºC.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Fabrazyme
- Il principio attivo è agalsidasi beta, un flaconcino ne contiene 35 mg. Dopo ricostituzione ogni flaconcino contiene 5 mg di agalsidasi beta per mL.
- Gli altri eccipienti sono:
- Mannitolo (E421)
- Sodio diidrogeno fosfato monoidrato (E339)
- Disodio fosfato eptaidrato. (E339)

Descrizione dell'aspetto di Fabrazyme e contenuto della confezione
Fabrazyme è fornito come polvere di colore da bianco a biancastro. Dopo la ricostituzione si presenta come un liquido limpido e incolore, privo di materiale estraneo. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita. Dimensioni delle confezioni: 1, 5 e 10 flaconcini in ciascuna scatola. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore(i)

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Paesi Bassi.

Titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti
Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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: 800 536389

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali: http://www.ema.europa.eu. Inoltre sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso – ricostituzione, diluizione e somministrazione

La polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili, diluita ulteriormente con soluzione di cloruro di sodio per iniezioni allo 0,9 % e infine somministrata con infusione endovenosa.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, la conservazione e le condizioni durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore. La soluzione ricostituita non può essere conservata e deve essere prontamente diluita; solo la soluzione diluita può essere mantenuta a 2 ºC - 8 º C per un massimo di 24 ore.

Usare una tecnica asettica.

1. Il numero di flaconcini che occorre ricostituire deve essere determinato sulla base del peso del singolo paziente, quindi il necessario numero di flaconcini deve essere tolto dal frigorifero, affinché raggiungano la temperatura ambiente (nel giro di circa 30 minuti). Fabrazyme non deve essere mescolato con altri prodotti nell'ambito della stessa infusione.

Ricostituzione

2. Ciascun flaconcino Fabrazyme 35 mg deve essere ricostituito con 7,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili. L'acqua per preparazioni iniettabili deve essere lentamente aggiunta sulla polvere e deve essere evitatala formazione di schiuma. Per farlo, aggiungere goccia a goccia l'acqua per preparazioni iniettabili, lungo le pareti del flaconcino e non direttamente sul liofilizzato. Ciascun flaconcino deve essere ruotato ed inclinato delicatamente. Il flaconcino non deve essere capovolto, ruotato forte nè agitato .

3. La soluzione ricostituita contiene 5 mg di agalsidasi beta per ogni mL ed ha l'aspetto di una soluzione trasparente ed incolore. Il pH della soluzione ricostituita è di circa 7,0. Prima dell'ulteriore diluizione, la soluzione ricostituita deve essere ispezionata a vista all'interno di ciascun flaconcino per escludere la presenza di materiale particellare e di alterazioni del colore. La soluzione non deve essere utilizzata se presenta particelle estranee o se è alterata nel colore.

4. Dopo la ricostituzione, si consiglia di diluire tempestivamente i flaconcini, per minimizzare la formazione di particelle col passare del tempo.

5. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Diluizione

6. Prima di aggiungere il volume ricostituito di Fabrazyme necessario per la dose da somministrare al paziente, si consiglia di asportare un volume equivalente di soluzione di cloruro di sodio per iniezioni allo 0,9 % dalla sacca per infusione.

7. L'aria presente nella sacca per infusione deve essere aspirata, per minimizzare l'interfaccia aria/liquido.

8. Devono essere lentamente aspirati 7,0 mL di soluzione ricostituita da ogni flaconcino (pari a 35 mg), fino a giungere il volume totale richiesto per la dose da somministrare al paziente. Non devono essere usati aghi provvisti di filtro ed deve essere evitata la formazione di schiuma.

9. In seguito, la soluzione ricostituita deve essere lentamente iniettata direttamente nella soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9 % (non nell'eventuale spazio vuoto rimasto), sino ad ottenere una concentrazione finale tra 0,05 mg/mL e 0,7 mg/mL. Il volume totale di soluzione di cloruro di sodio 0,9 % per infusione (tra 50 e 500 mL) deve essere determinato sulla base della dose individuale. Per dosi inferiori a 35 mg, un minimo di 50 mL deve essere usato; per dosi fra 35 e 70 mg, deve essere usato un minimo di 100 mL; per dosi fra 70 e 100 mg deve essere usato un minimo di 250 mL; per dosi oltre 100 mg, deve essere usato solo 500 mL. La sacca per infusione, deve essere capovolta piano o frizionata leggermente per miscelare la soluzione diluita. La sacca per infusione non deve essere scossa nè agitata eccessivamente.

Somministrazione

10. Si consiglia di somministrare la soluzione diluita attraverso un filtro in linea a basso legame proteico di 0,2 µm, per asportare qualunque particella proteica che non causerà alcuna perdita di attività di agalsidasi beta. L'iniziale velocità di infusione EV non deve superare 0,25 mg/min (15 mg/ora). La velocità di infusione può essere rallentata in caso di reazioni associate all'infusione (IAR).

    Una volta ben stabilita la tolleranza del paziente, la velocità di infusione può essere aumentata con incrementi da 0,05 a 0,083 mg/min (incrementi da 3 a 5 mg/h) ad ogni infusione successiva. In studi clinici con pazienti classici, la velocità di infusione è stata aumentata in modo incrementale fino a raggiungere una durata minima di 2 ore. Ciò è stato ottenuto dopo le iniziali 8 infusioni effettuate alla velocità di 0,25 mg/min (15 mg/h), senza alcuna IAR, variazione della velocità di infusione o interruzione dell'infusione. È stata consentita un'ulteriore riduzione del tempo di infusione a 1,5 ore per i pazienti che non avevano presentato nuove IAR durante le ultime 10 infusioni o eventi avversi gravi segnalati nelle ultime 5 infusioni. Ciascun incremento della velocità di 0,083 mg/min (~ 5 mg/h) è stato mantenuto per 3 infusioni consecutive, senza nuove IAR, variazioni della velocità di infusione o interruzioni dell'infusione, prima dei successivi aumenti della velocità.

    Per i pazienti di peso < 30 kg, la velocità di infusione massima deve rimanere di 0,25 mg/min (15 mg/h).

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Fabrazyme 5 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa
agalsidasi beta

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per Lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per Lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Fabrazyme e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Fabrazyme
3. Come usare Fabrazyme
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fabrazyme
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Fabrazyme e a cosa serve

Fabrazyme contiene il principio attivo agalsidasi beta ed è usato quale terapia enzimatica sostitutiva nella malattia di Fabry, dove il livello di attività dell'enzima α-galattosidasi è assente o inferiore alla norma. Se lei soffre della malattia di Fabry, una sostanza lipidica chiamata globotriaosilceramide (GL-3) non viene eliminata dalle cellule del suo organismo e va ad accumularsi nelle pareti dei vasi sanguigni dei suoi organi.

Fabrazyme è indicato per l'uso come terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine nei pazienti con diagnosi confermata di malattia di Fabry.

Fabrazyme è indicato negli adulti, nei bambini e negli adolescenti a partire dagli 8 anni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Fabrazyme

Se è allergico ad agalsidasi beta o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Fabrazyme.
Se viene trattato con Fabrazyme, potrebbe sviluppare reazioni associate all'infusione. Una reazione associata all'infusione è un qualsiasi effetto indesiderato che si manifesta durante l'infusione o entro la fine del giorno in cui viene effettuata l'infusione (vedere paragrafo 4). Se accusa una reazione di questo tipo, **contatti immediatamente il medico**. Potrebbe dover ricevere ulteriori medicinali per prevenire l'insorgenza di tali reazioni.

Bambini e adolescenti
Non sono stati eseguiti studi clinici su bambini con età compresa tra 0 e 4 anni. I rischi e benefici di Fabrazyme nei bambini di età compresa fra 5 e 7 anni non sono ancora stati stabiliti e pertanto non esiste una dose raccomandata per questo gruppo di età.

Altri medicinali e Fabrazyme
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Informi il medico se ha usato qualsiasi medicinale che contiene clorochina, amiodarone, benochina o gentamicina. Esiste un rischio teorico di riduzione dell'attività di agalsidasi beta.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Si ha esperienza limitata dell'uso di Fabrazyme nelle donne in gravidanza. Per precauzione, è preferibile evitare l'uso di Fabrazyme durante la gravidanza. Fabrazyme è escreto nel latte materno. Discuta con il Suo medico i rischi e i benefici dell'allattamento al seno rispetto alla prosecuzione della terapia con Fabrazyme. Non sono stati condotti studi per esaminare gli effetti di Fabrazyme sulla fertilità.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi se manifesta capogiri, sonnolenza, vertigini o svenimento durante o subito dopo la somministrazione di Fabrazyme (vedere paragrafo 4). Ne parli con il suo medico prima.

Fabrazyme contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Fabrazyme

Fabrazyme viene somministrato mediante fleboclisi in una vena (infusione endovenosa). Viene fornito sotto forma di polvere, che deve essere miscelata ad acqua sterile prima della somministrazione (vedere le informazioni per i professionisti sanitari al termine di questo foglio).
Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Fabrazyme viene utilizzato esclusivamente sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da malattia di Fabry. Il medico può decidere che lei venga trattato a domicilio posto che soddisfi alcuni criteri. Contatti il medico se desidera essere trattato a domicilio.

La dose consigliata di Fabrazyme per adulti è 1 mg/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni 2 settimane.
Non sono richieste regolazioni di dose nei pazienti affetti da malattia renale.

Uso nei bambini e negli adolescenti
La dose consigliata di Fabrazyme per bambini e adolescenti con età compresa tra 8 e 16 anni è 1 mg/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni 2 settimane. Non sono necessarie modifiche della dose per i pazienti affetti da malattia renale.

Se usa più Fabrazyme di quanto deve
Dosi fino a 3 mg/kg di peso corporeo si sono dimostrate sicure.

Se dimentica di usare Fabrazyme
Se non effettua una infusione di Fabrazyme, si rivolga al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Negli studi clinici gli effetti indesiderati sono stati osservati principalmente durante la somministrazione del medicinale o subito dopo ("reazioni associate all'infusione"). In alcuni pazienti sono state riportate reazioni allergiche gravi potenzialmente fatali ("reazioni anafilattiche"). Se accusa un qualsiasi effetto indesiderato grave, deve **contattare immediatamente il medico**.

I sintomi molto comuni (possono colpire più di 1 paziente su 10) includono brividi, febbre, sensazione di freddo, nausea, vomito, cefalea e sensazioni cutanee anomale, come prurito e formicolio. Il medico può decidere di ridurre la velocità di infusione o somministrarle altri medicinali per impedire la manifestazione di tali reazioni.

Comuni (può colpire fino a 1 soggetto su 10):

- dolore al petto
- difficoltà respiratorie
- pallore
- prurito
- lacrimazione anomala
- senso di debolezza
- tinnito
- congestione nasale
- diarrea
- arrossamento
- dolore muscolare
- aumento della pressione del sangue
- improvviso gonfiore del viso e della gola
- edema delle estremità
- vertigini
- disturbi di stomaco
- spasmi muscolari
- sonnolenza
- aumento della frequenza cardiaca
- dolore addominale
- mal di schiena
- eruzione cutanea
- bassa frequenza cardiaca
- letargia
- sincope
- tosse
- disturbi addominali
- gonfiore del viso
- dolore articolare
- diminuzione della pressione del sangue
- senso di fastidio toracico
- edema del viso
- aumento delle difficoltà respiratorie
- tensione muscolare
- stanchezza
- rossore
- dolore
- tensione della gola
- capogiri
- palpitazioni
- ridotta sensibilità al dolore
- sensazione di bruciore
- respiro sibilante
- orticaria
- dolore alle estremità
- nasofaringite
- vampata di calore
- sensazione di caldo
- ipertermia
- diminuita sensibilità della bocca
- rigidità muscoloscheletrica

Non comuni (può colpire fino a 1 soggetto su 100):

- tremore
- occhi arrossati
- mal d'orecchio
- mal di gola
- respiro affannoso
- eruzione cutanea pruriginosa
- sensazione di freddo e caldo
- difficoltà nella deglutizione
- dolore nel punto dell'infusione
- reazione nel punto dell'infusione
- prurito agli occhi
- gonfiore delle orecchie
- broncospasmo
- naso gocciolante
- bruciore di stomaco
- fastidio cutaneo
- dolore muscoloscheletrico
- rinite
- malattia simil-influenzale
- malessere
- bassa frequenza cardiaca a causa di disturbi della conduzione
- maggiore sensibilità al dolore
- congestione delle vie respiratorie superiori
- eruzione cutanea di colore rosso
- alterazione del colore della pelle (chiazze violacee)
- freddo alle estremità
- coaguli di sangue nel punto dell'iniezione
- alterazione del colore della pelle
- edema

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- calo dei livelli di ossigeno nel sangue
- grave infiammazione dei vasi sanguigni

Elenco di altri effetti indesiderati:

In alcuni pazienti trattati inizialmente con la dose raccomandata e successivamente con una dose ridotta per un periodo prolungato sono stati riportati più frequentemente alcuni sintomi della malattia di Fabry.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Fabrazyme

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcini chiusi
Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Soluzioni ricostituite e diluite
La soluzione ricostituita non può essere conservata e deve essere diluita immediatamente. Soltanto la soluzione diluita può essere conservata per un massimo di 24 ore a 2 ºC – 8 ºC.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Fabrazyme
- Il principio attivo è agalsidasi beta, un flaconcino ne contiene 5 mg. Dopo ricostituzione ogni flaconcino contiene 5 mg di agalsidasi beta per mL.
- Gli altri eccipienti sono:
- Mannitolo (E421)
- Sodio diidrogeno fosfato monoidrato (E339)
- Disodio fosfato eptaidrato (E339).

Descrizione dell'aspetto di Fabrazyme e contenuto della confezione
Fabrazyme è fornito come polvere di colore da bianco a biancastro. Dopo la ricostituzione si presenta come un liquido limpido e incolore, privo di materiale estraneo. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita. Dimensioni delle confezioni: 1, 5 e 10 flaconcini in ciascuna scatola. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore(i)

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Paesi Bassi.

Titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti
Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Tel: +46 (0)8 634 50 00

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali: http://www.ema.europa.eu. Inoltre sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso – ricostituzione, diluizione e somministrazione

La polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili, diluita ulteriormente con soluzione di cloruro di sodio per iniezioni allo 0,9 % e infine somministrata con infusione endovenosa.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, la conservazione e le condizioni durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore. La soluzione ricostituita non può essere conservata e deve essere prontamente diluita; solo la soluzione diluita può essere mantenuta a 2 ºC - 8 º C per un massimo di 24 ore.

Usare una tecnica asettica.

1. Il numero di flaconcini che occorre ricostituire deve essere determinato, sulla base del peso del singolo paziente, quindi il necessario numero di flaconcini devono essere tolto dal frigorifero, affinché raggiungano la temperatura ambiente (nel giro di circa 30 minuti). Fabrazyme non deve essere mescolato con altri prodotti nell'ambito della stessa infusione.

Ricostituzione

2. Ciascun flaconcino Fabrazyme 5 mg deve essere ricostituito con 1,1 mL di acqua per preparazioni iniettabili. L'acqua per preparazioni iniettabili deve essere lentamente aggiunta sulla polvere edeve essere evitata la formazione di schiuma. Per farlo, aggiungere goccia a goccia l'acqua per preparazioni iniettabili, lungo le pareti del flaconcino e non direttamente sul farmaco liofilizzato. Ciascun flaconcino deve essere ruotato ed inclinato delicatamente. Il flaconcino non deve essere capovolto, ruotato forte nè agitato.

3. La soluzione ricostituita contiene 5 mg di agalsidasi beta per ogni mL ed ha l'aspetto di una soluzione trasparente ed incolore. Il pH della soluzione ricostituita è di circa 7,0. Prima dell'ulteriore diluizione, la soluzione ricostituita all'interno di ciascun flaconcino deve essere ispezionata a vista per escludere la presenza di materiale particellare e di alterazioni del colore. La soluzione non deve essere usata se presenta particelle estranee o se è alterata nel colore.

4. Dopo la ricostituzione, si consiglia di diluire tempestivamente i flaconcini, per minimizzare la formazione di particelle col passare del tempo.

5. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Diluizione

6. Prima di aggiungere il volume ricostituito di Fabrazyme necessario per la dose da somministrare al paziente, si consiglia di asportare un volume equivalente di soluzione di cloruro di sodio per iniezioni allo 0,9 % dalla sacca per infusione.
7. L'aria presente nella sacca per infusione deve essere aspirata, per minimizzare l'interfaccia aria/liquido.

8. Deve essere lentamente aspirata 1,0 mL di soluzione ricostituita da ogni flaconcino (pari a 5 mg), fino a giungere al volume totale richiesto per la dose da somministrare al paziente. Non devono essere usati aghi provvisti di filtro ed deve essere evitata la formazione di schiuma.

9. In seguito, la soluzione ricostituita deve essere lentamente iniettata direttamente nella soluzione di cloruro di sodio per iniezioni allo 0,9 % (non nell'eventuale spazio vuoto rimasto), sino ad ottenere una concentrazione finale tra 0,05 mg/mL e 0,7 mg/mL. Il volume totale di soluzione di cloruro di sodio 0,9 % per infusione (tra 50 e 500 mL) deve essere determinato sulla base della dose individuale. Per dosi inferiori a 35 mg, deve essere usato un minimo di 50 mL; per dosi fra 35 e 70 mg, deve essere usato un minimo di 100 mL; per dosi fra 70 e 100 mg deve essere usato un minimo di 250 mL; per dosi oltre 100 mg, deve essere usato solo 500 mL. La sacca per infusione deve essere capovolta piano o frizionata leggermente, per miscelare la soluzione diluita. La sacca per infusione non deve essere scossa nè agitata eccessivamente.

Somministrazione

10. Si consiglia di somministrare la soluzione diluita attraverso un filtro in linea a basso legame proteico di 0,2 μm, per asportare qualunque particella proteica che non causerà alcuna perdita di attività di agalsidasi beta. L'iniziale velocità di infusione EV non deve superare 0,25 mg/min (15 mg/ora),. La velocità di infusione può essere rallentata in caso di reazioni associate all'infusione (IAR).

    Una volta ben stabilita la tolleranza del paziente, la velocità di infusione può essere aumentata con incrementi da 0,05 a 0,083 mg/min (incrementi da 3 a 5 mg/h) ad ogni infusione successiva. In studi clinici con pazienti classici, la velocità di infusione è stata aumentata in modo incrementale fino a raggiungere una durata minima di 2 ore. Ciò è stato ottenuto dopo le iniziali 8 infusioni effettuate alla velocità di 0,25 mg/min (15 mg/h), senza alcuna IAR, variazione della velocità di infusione o interruzione dell'infusione. È stata consentita un'ulteriore riduzione del tempo di infusione a 1,5 ore per i pazienti che non avevano presentato nuove IAR durante le ultime 10 infusioni o eventi avversi gravi segnalati nelle ultime 5 infusioni. Ciascun incremento della velocità di 0,083 mg/min (~ 5 mg/h) è stato mantenuto per 3 infusioni consecutive, senza nuove IAR, variazioni della velocità di infusione o interruzioni dell'infusione, prima dei successivi aumenti della velocità.

    Per i pazienti di peso < 30 kg, la velocità di infusione massima deve rimanere di 0,25 mg/min (15 mg/h).