

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fabrazyme, 35 mg, polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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 la sezione 6.6).

L'agalsidasi beta è una forma ricombinante della α -galattosidasi A umana ed è prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante da colture cellulari di ovaia 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.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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.

La dose consigliata di Fabrazyme è 1 mg/kg di peso corporeo, somministrato una volta ogni 2 settimane come infusione endovenosa. Per ulteriori istruzioni, vedere la sezione 6.6.

L'iniziale tasso di infusione non deve superare 0,25 mg/min (15 mg/ora), per ridurre la potenziale insorgenza di reazioni connesse all'infusione. Dopo aver appurato la tolleranza del paziente è possibile accrescere gradualmente il tasso di infusione nelle successive infusioni.

Non è necessario regolare la dose nei pazienti con insufficienza renale.

Non si sono eseguiti studi su pazienti con insufficienza epatica.

Non si sono determinate la sicurezza e l'efficacia di Fabrazyme nei bambini di età inferiore a 16 anni e nei pazienti di età superiore a 65 anni. Pertanto, nel caso di questi pazienti non è attualmente possibile avanzare alcuna raccomandazione posologica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità potenzialmente letale (reazione anafilattica) nei riguardi del principio attivo o di uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Si prevede che la quasi totalità dei pazienti sviluppi anticorpi IgG nei riguardi dell'agalsidasi beta alla dose iniziale consigliata, per lo più entro 3 mesi dall'inizio del trattamento.

Dopo un massimo di 2 anni di terapia, il 63% dei pazienti positivi per gli anticorpi mostra una riduzione significativa del titolo degli anticorpi col passare del tempo.

Il rimanente 37% dei pazienti ha invece mostrato una stabilizzazione del titolo anticorpale.

In un ridotto numero di pazienti è stata dimostrata la presenza di anticorpi IgE. Due di questi pazienti sono stati sottoposti nuovamente a trattamento con Fabrazyme senza alcuna reazione e continuano a ricevere il trattamento.

I pazienti con anticorpi dell'agalsidasi beta presentano un maggiore rischio di reazioni connesse all'infusione, definite come qualsiasi evento indesiderato collegato, insorto durante l'infusione o prima della fine del giorno dell'infusione (vedere la sezione 4.8). Questi pazienti devono essere trattati con cautela al momento di somministrare nuovamente l'agalsidasi beta.

Inizialmente, circa la metà dei pazienti presentava reazioni connesse all'infusione (vedi sezione 4.8). Nello studio clinico di fase 3 e nella sua estensione è stato possibile controllare le reazioni connesse all'infusione rallentando il tasso di infusione e somministrando ai pazienti un pre-trattamento con antistaminici, paracetamolo, ibuprofene e/o corticosteroidi.

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

Pazienti con reazioni di ipersensibilità da lieve a moderata in studi clinici in cui venivano trattati con agalsidasi beta hanno potuto proseguire con la terapia dopo una riduzione del tasso di infusione (~0,15 mg/min; 10 mg/hr) e pre-trattamento con antistaminici, paracetamolo, ibuprofene e/o corticosteroidi.

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. E' necessario attenersi agli standard medici correnti in materia di trattamento di emergenza.

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso dell'agalsidasi beta in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti su sviluppo embrionale/fetale (vedere la sezione 5.3).

Fabrazyme non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

L'agalsidasi beta potrebbe essere escreto nel latte materno. In assenza di dati circa gli effetti sui neonati esposti all'agalsidasi beta tramite il latte materno, si consiglia di interrompere l'allattamento durante l'uso di Fabrazyme.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine con Fabrazyme.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse (ADR) riportate come reazioni connesse a Fabrazyme somministrato a dosi di 1 mg/kg in un totale di 58 pazienti trattati fino a 12 mesi sono elencate nella tabella seguente, divise per sistema organico e per frequenza (molto comune: > 10%, comune: 5-10%). Le ADR sono state prevalentemente di entità da lieve a moderata.

Alterazioni del sistema nervoso Molto comune: Cefalea, tremori Comune: Parestesia, capogiri, sonnolenza
Disturbi oculari Comune: Visione anormale, lacrimazione anormale
Alterazioni cardiache Comune: Tachicardia, bradicardia
Alterazioni del sistema vascolare Molto comune: Ipertensione Comune: Vampe, pallore
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino Molto comune: Rinite, dispnea Comune: Broncospasmo, senso di oppressione della gola
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale Molto comune: Nausea, vomito Comune: Dolore addominale
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo Comune: Prurito
Alterazione dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo Molto comune: Mialgia, dolori delle estremità Comune: Dolore rachideo, dolore degli arti inferiori
Alterazioni renali e delle vie urinarie Comune: Albuminuria
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione Molto comune: Brividi, sensazione di cambio di temperatura, febbre, edema delle estremità Comune: Dolore toracico, affaticamento, dolore, astenia, malessere

Inizialmente circa la metà dei pazienti ha riferito reazioni connesse all'infusione. Tali reazioni hanno comportato principalmente febbre/brividi. Si sono avuti ulteriori sintomi, comprese dispnea da lieve a moderata, senso di oppressione della gola e del torace, vampi, prurito, orticaria, edema facciale, edema angioneurotico, rinite, costrizione bronchiale, tachipnea e/o sibilo, moderata ipertensione, ipotensione, tachicardia, palpitazioni; dolori addominali, nausea, vomito, dolore connesso all'infusione, tra cui dolori delle estremità, mialgia, e cefalea.

Le reazioni connesse all'infusione sono state controllate mediante la riduzione del tasso di infusione, accompagnata dalla somministrazione di medicinali antinfiammatori non steroidei, antistaminici e/o corticosteroidi. Fino a 2 anni dopo, meno del 37% dei pazienti ha riferito reazioni connesse all'infusione. La maggior parte di queste reazioni può essere attribuita alla formazione di anticorpi di IgG e/o all'attivazione del complemento. È stata dimostrata la presenza di anticorpi IgE in un numero

ridotto di pazienti. Due di questi pazienti sono stati in seguito sottoposti di nuovo a trattamento con Fabrazyme senza nessun tipo di reazione e continuano ad essere trattati.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Negli studi clinici si sono usate dosi di fino a 3 mg/kg di peso corporeo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo- enzimi, codice ATC: A16AB04 agalsidasi beta.

La malattia di Fabry è un disturbo di accumulo lisosomale di tipo ereditario e multisistemico che colpisce sia uomini che donne. È caratterizzata da un deficit di α -galattosidasi. La riduzione o l'assenza di attività dell' α -galattosidasi provoca l'accumulo di GL-3 in varie tipologie cellulari, comprese le cellule endoteliali e parenchimali, portando in definitiva a deterioramenti clinici potenzialmente fatali in conseguenza di complicanze renali, cardiache e cerebrovascolari. 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 degrado della funzione di questi organi prima che si verifichino danni irreversibili.

A seguito dell'infusione endovenosa, l'agalsidasi beta viene rapidamente rimosso dalla circolazione e captato dall'endotelio vascolare e dalle cellule parenchimali in lisosomi, probabilmente attraverso i recettori del mannosio-6 fosfato, mannosio e delle asialoglicoproteine.

L'efficacia e la sicurezza di Fabrazyme sono state esaminate in uno studio per la determinazione del regime posologico e in due studi in doppio cieco controllati con placebo in pazienti sia maschi che femmine. 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 Fabrazyme si è dimostrato efficace nell'eliminazione del GL-3 dall'endotelio vascolare dei reni dopo 20 settimane di trattamento. Questa clearance 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 risultato ha ricevuto ulteriore appoggio da un calo statisticamente significativo nelle inclusioni di GL-3 nei reni, nel cuore e nella cute, sia considerati insieme che nei singoli organi, in pazienti trattati con l'agalsidasi beta rispetto ai pazienti del gruppo placebo ($p < 0,001$).

Questi risultati sono stati confermati dall'analisi ad interim di un'estensione in aperto dello studio controllato verso placebo, in cui ai pazienti di entrambi i gruppi di randomizzazione era stato programmato Fabrazyme per ulteriori 18 mesi. Una clearance di GL-3 nell'endotelio vascolare dei reni è stata ottenuta nel 98% dei 48 pazienti per i quali sono disponibili i dati.

La funzione renale media, determinata dal tasso di filtrazione glomerulare e dalla creatinina serica, è rimasta stabile nei due anni di trattamento con agalsidasi beta.

Sebbene nei primi sei mesi si siano avuti miglioramenti nel punteggio relativo al dolore, questo è stato rilevato sia nel gruppo del placebo che in quello del trattamento. I punteggi della qualità della vita sono migliorati numericamente ma non statisticamente durante il trattamento per un periodo fino a 2 anni. Pertanto al momento non è possibile trarre alcuna conclusione sugli effetti della terapia di sostituzione

enzimatica sul dolore e sulla qualità della vita. Non sono stati condotti studi sistematici per valutare l'effetto della terapia sostitutiva sui segni e sui sintomi neurologici della malattia. I livelli plasmatici di GL-3 si sono rapidamente normalizzati con il trattamento.

È stato condotto un altro studio in doppio cieco controllato con placebo su 82 pazienti 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 concordava tra eventi renali, cardiaci e cerebrovascolari.

I risultati di questi studi indicano che il trattamento con Fabrazyme a 1 mg/kg a settimane alterne fornisce benefici in relazione a eventi clinici significativi in pazienti con malattia di Fabry allo stadio iniziale e avanzato. Poiché tale condizione è lentamente progressiva, una diagnosi e un trattamento precoci potrebbero risultare critici nell'ottenimento degli esiti migliori.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito della somministrazione dell'agalsidasi beta per via endovenosa, 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 è stata dose-dipendente ed è andata da 45 a 100 minuti.

A seguito della somministrazione dell'agalsidasi beta 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 2000 a 3500 ng/ml, mentre il valore AUC_{inf} è variato da 370 a 780 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$. Il V_{ss} è rimasto nel range 0,12-0,57 l/kg, la clearance plasmatica è stata di 1,7-4,9 ml/min/kg e l'emivita media di eliminazione è stata di 80-120 minuti.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati pre-clinici non rivelano alcun rischio particolare per gli esseri umani, sulla base degli studi farmacologici di sicurezza, di tossicità a dose unica, tossicità a dose ripetuta 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
Fosfato di sodio monobasico, monoidrato
Fosfato di sodio dibasico, eptaidrato.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale Fabrazyme non deve essere miscelato con altri prodotti nella stessa infusione.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C (in un frigorifero).

Soluzioni ricostituite e diluite

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il prodotto non viene usato immediatamente, la conservazione e le condizioni vigenti prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovranno superare 24 ore a 2 °C – 8 °C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

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.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

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 0,9% per somministrazione endovenosa e infine somministrata con infusione endovenosa.

Determinare il numero di flaconcini che occorre ricostituire, sulla base del peso del singolo paziente, quindi togliere dal frigorifero il necessario numero di flaconcini, affinché raggiungano la temperatura ambiente.

Ciascun flaconcino di Fabrazyme è esclusivamente monouso.

Usare una tecnica asettica

Ricostituzione

Ricostituire ciascun flaconcino Fabrazyme 35 mg con 7,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili; aggiungere lentamente l'acqua per preparazioni iniettabili sulla polvere ed evitare la formazione di schiuma nella soluzione agitando piano. Il volume ricostituito è pari a 7,4 ml, contenente 5 mg di enzima/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, ispezionare a vista la soluzione ricostituita all'interno di ciascun flaconcino per escludere la presenza di materiale particellare e di scolorimento. Non usare flaconcini che mostrino particelle estranee o scolorimento. Dopo la ricostituzione, si consiglia di diluire subito i flaconcini.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

Diluizione

La soluzione ricostituita contiene 5 mg di agalsidasi beta per ogni ml. Aspirare 7,0 ml di soluzione ricostituita da ogni flaconcino (pari a 35 mg) e combinare i volumi aspirati. In seguito, diluire i volumi combinati con una soluzione di cloruro di sodio 0,9% per somministrazione endovenosa, sino ad ottenere un volume finale consigliato di 500 ml. Miscelare piano la soluzione per infusione così ottenuta.

Somministrazione

L'iniziale tasso di infusione non deve superare 0,25 mg/min (15 mg/ora), per ridurre al minimo la potenziale insorgenza di reazioni connesse all'infusione. Dopo aver appurato la tolleranza del paziente è possibile accrescere gradualmente il tasso di infusione nelle successive infusioni.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Paesi Bassi

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

EU/1/01/188/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

3 Agosto 2001

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fabrazyme, 5 mg, polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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 la sezione 6.6).

L'agalsidasi beta è una forma ricombinante della α -galattosidasi A umana ed è prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante da colture cellulari di ovaia 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.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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.

La dose consigliata di Fabrazyme è 1 mg/kg di peso corporeo, somministrato una volta ogni 2 settimane come infusione endovenosa. Per ulteriori istruzioni, vedere la sezione 6.6.

L'iniziale tasso di infusione non deve superare 0,25 mg/min (15 mg/ora), per ridurre la potenziale insorgenza di reazioni connesse all'infusione. Dopo aver appurato la tolleranza del paziente è possibile accrescere gradualmente il tasso di infusione nelle successive infusioni.

Non è necessario regolare la dose nei pazienti con insufficienza renale.

Non si sono eseguiti studi su pazienti con insufficienza epatica.

Non si sono determinate la sicurezza e l'efficacia di Fabrazyme nei bambini di età inferiore a 16 anni e nei pazienti di età superiore a 65 anni. Pertanto, nel caso di questi pazienti non è attualmente possibile avanzare alcuna raccomandazione posologica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità potenzialmente letale (reazione anafilattica) nei riguardi del principio attivo o di uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Si prevede che la quasi totalità dei pazienti sviluppi anticorpi IgG nei riguardi dell'agalsidasi beta alla dose iniziale consigliata, per lo più entro 3 mesi dall'inizio del trattamento.

Dopo un massimo di 2 anni di terapia, il 63% dei pazienti positivi per gli anticorpi mostra una riduzione significativa del titolo degli anticorpi col passare del tempo.

Il rimanente 37% dei pazienti ha invece mostrato una stabilizzazione del titolo anticorpale.

In un ridotto numero di pazienti è stata dimostrata la presenza di anticorpi IgE. Due di questi pazienti sono stati sottoposti nuovamente a trattamento con Fabrazyme senza alcuna reazione e continuano a ricevere il trattamento.

I pazienti con anticorpi dell'agalsidasi beta presentano un maggiore rischio di reazioni connesse all'infusione, definite come qualsiasi evento indesiderato collegato, insorto durante l'infusione o prima della fine del giorno dell'infusione (vedere la sezione 4.8).

Questi pazienti devono essere trattati con cautela al momento di somministrare nuovamente l'agalsidasi beta.

Inizialmente, circa la metà dei pazienti presentava reazioni connesse all'infusione (vedi sezione 4.8). Nello studio clinico di fase 3 e nella sua estensione è stato possibile controllare le reazioni connesse all'infusione rallentando il tasso di infusione e somministrando ai pazienti un pre-trattamento con antistaminici, paracetamolo, ibuprofene e/o corticosteroidi.

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

Pazienti con reazioni di ipersensibilità da lieve a moderata in studi clinici in cui venivano trattati con agalsidasi beta hanno potuto proseguire con la terapia dopo una riduzione del tasso di infusione (~0,15 mg/min; 10 mg/hr) e pre-trattamento con antistaminici, paracetamolo, ibuprofene e/o corticosteroidi.

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 di tipo appropriato. È necessario attenersi agli standard medici correnti in materia di trattamento di emergenza.

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso dell'agalsidasi beta in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti su sviluppo embrionale/fetale (vedere la sezione 5.3).

Fabrazyme non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità. L'agalsidasi beta potrebbe essere escreto nel latte materno. In assenza di dati circa gli effetti sui neonati esposti all'agalsidasi beta tramite il latte materno, si consiglia di interrompere l'allattamento durante l'uso di Fabrazyme.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine con Fabrazyme.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse (ADR) riportate come reazioni connesse a Fabrazyme somministrato a dosi di 1 mg/kg in un totale di 58 pazienti trattati fino a 12 mesi sono elencate nella tabella seguente, divise per sistema organico e per frequenza (molto comune: > 10%, comune: 5-10%). Le ADR sono state prevalentemente di entità da lieve a moderata.

Alterazioni del sistema nervoso Molto comune: Cefalea, tremori Comune: Parestesia, capogiri, sonnolenza
Disturbi oculari Comune: Visione anormale, lacrimazione anormale
Alterazioni cardiache Comune: Tachicardia, bradicardia
Alterazioni del sistema vascolare Molto comune: Ipertensione Comune: Vampe, pallore
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino Molto comune: Rinite, dispnea Comune: Broncospasmo, senso di oppressione della gola
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale Molto comune: Nausea, vomito Comune: Dolore addominale
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo Comune: Prurito
Alterazione dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo Molto comune: Mialgia, dolori delle estremità Comune: Dolore rachideo, dolore degli arti inferiori
Alterazioni renali e delle vie urinarie Comune: Albuminuria
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione Molto comune: Brividi, sensazione di cambio di temperatura, febbre, edema delle estremità Comune: Dolore toracico, affaticamento, dolore, astenia, malessere

Inizialmente circa la metà dei pazienti ha riferito reazioni connesse all'infusione. Tali reazioni hanno comportato principalmente febbre/brividi. Si sono avuti ulteriori sintomi, comprese dispnea da lieve a moderata, senso di oppressione della gola e del torace, vampi, prurito, orticaria, edema facciale, edema angioneurotico, rinite, costrizione bronchiale, tachipnea e/o sibilo, moderata ipertensione, ipotensione, tachicardia, palpitazioni, dolori addominali, nausea, vomito, dolore connesso all'infusione, tra cui dolori delle estremità, mialgia e cefalea.

Le reazioni connesse all'infusione sono state controllate mediante la riduzione del tasso di infusione, accompagnata dalla somministrazione di medicinali antinfiammatori non steroidei, antistaminici e/o corticosteroidi. Fino a 2 anni dopo, meno del 37% dei pazienti ha riferito reazioni connesse all'infusione. La maggior parte di queste reazioni può essere attribuita alla formazione di anticorpi di IgG e/o all'attivazione del complemento. È stata dimostrata la presenza di anticorpi IgE in un numero

ridotto di pazienti. Due di questi pazienti sono stati in seguito sottoposti di nuovo a trattamento con Fabrazyme senza nessun tipo di reazione e continuano ad essere trattati.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Negli studi clinici si sono usate dosi di fino a 3 mg/kg di peso corporeo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo- enzimi, codice ATC: A16AB04 agalsidasi beta.

La malattia di Fabry è un disturbo di accumulo lisosomale di tipo ereditario e multisistemico che colpisce sia uomini che donne. È caratterizzata da un deficit di α -galattosidasi. La riduzione o l'assenza di attività dell' α -galattosidasi provoca l'accumulo di GL-3 in varie tipologie cellulari, comprese le cellule endoteliali e parenchimali, portando in definitiva a deterioramenti clinici potenzialmente fatali in conseguenza di complicanze renali, cardiache e cerebrovascolari. 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 degrado della funzione di questi organi prima che si verifichino danni irreversibili.

A seguito dell'infusione endovenosa, l'agalsidasi beta viene rapidamente rimosso dalla circolazione e captato dall'endotelio vascolare e dalle cellule parenchimali in lisosomi, probabilmente attraverso i recettori del mannosio-6 fosfato, mannosio e delle asialoglicoproteine.

L'efficacia e la sicurezza di Fabrazyme sono state esaminate in uno studio per la determinazione del regime posologico e in due studi in doppio cieco controllati con placebo in pazienti sia maschi che femmine. 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 Fabrazyme si è dimostrato efficace nell'eliminazione del GL-3 dall'endotelio vascolare dei reni dopo 20 settimane di trattamento. Questa clearance 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 risultato ha ricevuto ulteriore appoggio da un calo statisticamente significativo nelle inclusioni di GL-3 nei reni, nel cuore e nella cute, sia considerati insieme che nei singoli organi, in pazienti trattati con l'agalsidasi beta rispetto ai pazienti del gruppo placebo ($p < 0,001$).

Questi risultati sono stati confermati dall'analisi ad interim di un'estensione in aperto dello studio controllato verso placebo, in cui ai pazienti di entrambi i gruppi di randomizzazione era stato programmato Fabrazyme per ulteriori 18 mesi. Una clearance di GL-3 nell'endotelio vascolare dei reni è stata ottenuta nel 98% dei 48 pazienti per i quali sono disponibili i dati.

La funzione renale media, determinata dal tasso di filtrazione glomerulare e dalla creatinina serica, è rimasta stabile nei due anni di trattamento con agalsidasi beta.

Sebbene nei primi sei mesi si siano avuti miglioramenti nel punteggio relativo al dolore, questo è stato rilevato sia nel gruppo del placebo che in quello del trattamento attivo. I punteggi della qualità della vita sono migliorati numericamente ma non statisticamente durante il trattamento per un periodo fino a 2 anni. Pertanto al momento non è possibile trarre alcuna conclusione sugli effetti della terapia di

sostituzione enzimatica sul dolore e sulla qualità della vita. Non sono stati condotti studi sistematici per valutare l'effetto della terapia sostitutiva sui segni e sui sintomi neurologici della malattia. I livelli plasmatici di GL-3 si sono rapidamente normalizzati con il trattamento.

È stato condotto un altro studio in doppio cieco controllato con placebo su 82 pazienti 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 concordava tra eventi renali, cardiaci e cerebrovascolari.

I risultati di questi studi indicano che il trattamento con Fabrazyme a 1 mg/kg a settimane alterne fornisce benefici clinici in relazione a eventi clinici significativi in pazienti con malattia di Fabry allo stadio iniziale e avanzato. Poiché tale condizione è lentamente progressiva, una diagnosi e un trattamento precoci potrebbero risultare critici nell'ottenimento degli esiti migliori.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito della somministrazione dell'agalsidasi beta per via endovenosa, 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 è stata dose-dipendente ed è andata da 45 a 100 minuti.

A seguito della somministrazione dell'agalsidasi beta 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 2000 a 3500 ng/ml, mentre il valore AUC_{inf} è variato da 370 a 780 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$. Il V_{ss} è rimasto nel range 0,12-0,57 l/kg, la clearance plasmatica è stata di 1,7-4,9 ml/min/kg e l'emivita media di eliminazione è stata di 80-120 minuti.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati pre-clinici non rivelano alcun rischio particolare per gli esseri umani, sulla base degli studi farmacologici di sicurezza, di tossicità a dose unica, tossicità a dose ripetuta 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
Fosfato di sodio monobasico, monoidrato
Fosfato di sodio dibasico, eptaidrato.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale Fabrazyme non deve essere miscelato con altri prodotti nella stessa infusione.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C (in un frigorifero).

Soluzioni ricostituite e diluite

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il prodotto non viene usato immediatamente, la conservazione e le condizioni vigenti prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovranno superare 24 ore a 2 °C – 8 °C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

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.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

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 0,9% per somministrazione endovenosa e infine somministrata con infusione endovenosa.

Determinare il numero di flaconcini che occorre ricostituire, sulla base del peso del singolo paziente, quindi togliere dal frigorifero il necessario numero di flaconcini, affinché raggiungano la temperatura ambiente.

Ciascun flaconcino di Fabrazyme è esclusivamente monouso.

Usare una tecnica asettica

Ricostituzione

Ricostituire ciascun flaconcino Fabrazyme 5 mg con 1,1 ml di acqua per preparazioni iniettabili; aggiungere lentamente l'acqua per preparazioni iniettabili sulla polvere ed evitare la formazione di schiuma nella soluzione agitando piano. Il volume ricostituito contiene 5 mg di enzima/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, ispezionare a vista la soluzione ricostituita all'interno di ciascun flaconcino per escludere la presenza di materiale particellare e di scolorimento. Non usare flaconcini che mostrino particelle estranee o scolorimento. Dopo la ricostituzione, si consiglia di diluire subito i flaconcini.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

Diluizione

La soluzione ricostituita contiene 5 mg di agalsidasi beta per ogni ml. Aspirare 1,0 ml di soluzione ricostituita da ogni flaconcino (pari a 5 mg) e combinare i volumi aspirati. In seguito, diluire i volumi combinati con una soluzione di cloruro di sodio 0,9% per somministrazione endovenosa, sino ad ottenere un volume finale consigliato di 500 ml. Miscelare piano la soluzione per infusione così ottenuta.

Somministrazione

L'iniziale tasso di infusione non deve superare 0,25 mg/min (15 mg/ora), per ridurre al minimo la potenziale insorgenza di reazioni connesse all'infusione. Dopo aver appurato la tolleranza del paziente è possibile accrescere gradualmente il tasso di infusione nelle successive infusioni..

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Paesi Bassi

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

EU/1/01/188/004-006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

3 Agosto 2001

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO
DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Genzyme Corp.
51 New York Avenue
Framingham
MA 01701-9322
USA

Genzyme Corp.
76 New York Avenue
Framingham
MA 01701-9322
USA

Genzyme Corp.
500 Soldiers Field Road
Allston
MA 02134
USA

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk CB9 8PU
Regno Unito

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (cfr. allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, 4.2).

- **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad informare la Commissione europea in merito ai propri programmi di immissione in commercio del medicinale autorizzato mediante la presente decisione.

C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro i tempi stabiliti il seguente programma di studi, i cui risultati formeranno la base del riesame annuale del rapporto rischio/beneficio.

Aspetti clinici:

Gli obblighi specifici per Fabrazyme saranno aggiornati secondo necessità in seguito all'assistenza per l'elaborazione dei protocolli. Come specificato nel quadro della procedura di assistenza per l'elaborazione dei protocolli, saranno presentate relazioni sullo stato di avanzamento.

1. Proseguire il follow-up dello studio di fase 3 (AGAL-005-99) per almeno cinque anni di trattamento. Delle relazioni sullo stato di avanzamento di tale studio saranno fornite annualmente come parte dell'Annual Reassessment. La relazione finale sarà presentata al termine dello studio. I dati relativi ai controllo storici saranno raccolti a fini comparativi.
2. Si è avviato uno studio per valutare l'effetto di Fabrazyme sui pazienti, maschi e femmine, con una forma più estesa della malattia di Fabry (AGAL-008-00). Relazioni sullo stato di avanzamento di tale studio saranno fornite annualmente come parte dell'Annual Reassessment. La relazione finale sarà presentata al termine dello studio.
3. Uno studio sul mantenimento degli schemi di dosaggio (AGAL-017-01) è stato avviato in agosto 2003. Relazioni sullo stato di avanzamento di tale studio saranno presentate annualmente come parte dell'Annual Reassessment. La relazione finale sarà presentata al termine dello studio. In attesa della presentazione delle relazioni relative allo studio, il richiedente si impegna a ricercare, se necessario, altri possibili schemi di dosaggio.
4. Uno studio clinico nei bambini (AGAL-016-01) è stato avviato. Relazioni sullo stato di avanzamento di tale studio saranno presentate annualmente come parte dell'Annual Reassessment. La relazione finale sarà presentata al termine dello studio.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA,
SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO
IMBALLAGGIO ESTERNO 1 fiala**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 35 mg di agalsidasi beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
mannitolo
fosfato di sodio monobasico, monoidrato
fosfato di sodio dibasico, eptaidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.

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

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero).

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

Esclusivamente monouso.
Gettare tutta la soluzione non utilizzata.

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411DD Naarden
Paesi Bassi

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

EU/1/01/188/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA,
SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO
IMBALLAGGIO ESTERNO 5 fiale**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 35 mg di agalsidasi beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
mannitolo
fosfato di sodio monobasico, monoidrato
fosfato di sodio dibasico, eptaidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

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

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero).

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

Esclusivamente monouso.
Gettare tutta la soluzione non utilizzata.

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411DD Naarden
Paesi Bassi

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

EU/1/01/188/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA,
SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO
IMBALLAGGIO ESTERNO 10 fiale**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 35 mg di agalsidasi beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
mannitolo
fosfato di sodio monobasico, monoidrato
fosfato di sodio dibasico, eptaidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

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

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero).

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

Esclusivamente monouso.
Gettare tutta la soluzione non utilizzata.

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411DD Naarden
Paesi Bassi

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

EU/1/01/188/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

**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 soluzione per infusione endovenosa
agalsidasi beta

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: {mese/anno}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Genzyme Europe B.V. – NL

Conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero).

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA,
SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO
IMBALLAGGIO ESTERNO 1 fiala**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 5 mg di agalsidasi beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
mannitolo
fosfato di sodio monobasico, monoidrato
fosfato di sodio dibasico, eptaidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.

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

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero).

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

Esclusivamente monouso.
Gettare tutta la soluzione non utilizzata.

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411DD Naarden
Paesi Bassi

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

EU/1/01/188/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA,
SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO
IMBALLAGGIO ESTERNO 5 fiale**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 5 mg di agalsidasi beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
mannitolo
fosfato di sodio monobasico, monoidrato
fosfato di sodio dibasico, eptaidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

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

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero).

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

Esclusivamente monouso.
Gettare tutta la soluzione non utilizzata.

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411DD Naarden
Paesi Bassi

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

EU/1/01/188/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA,
SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO
IMBALLAGGIO ESTERNO 10 fiale**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 5 mg di agalsidasi beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
mannitolo
fosfato di sodio monobasico, monoidrato
fosfato di sodio dibasico, eptaidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

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

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Prima dell'uso, leggere il foglio illustrativo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero).

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

Esclusivamente monouso.
Gettare tutta la soluzione non utilizzata.

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411DD Naarden
Paesi Bassi

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

EU/1/01/188/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

16. ISTRUZIONI PER L'USO

**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 soluzione per infusione endovenosa
agalsidasi beta

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: {mese/anno}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Genzyme Europe B.V. – NL

Conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero).

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Legga attentamente questo foglietto prima di iniziare a usare il medicinale.

- Conservi questo foglietto. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Fabrazyme e a che cosa serve
2. Prima di usare Fabrazyme
3. Come usare Fabrazyme
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fabrazyme
6. Altre informazioni

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

Il principio attivo è l'agalsidasi beta; un flaconcino contiene 35 mg.

Gli altri ingredienti sono

- Mannitolo
- Fosfato di sodio monobasico, monoidrato
- Fosfato di sodio dibasico, eptaidrato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411DD Naarden, Paesi Bassi.

Titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Regno Unito.

1. CHE COS'È FABRAZYME E A CHE COSA SERVE

Fabrazyme viene fornito come polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita. Il principio attivo è l'agalsidasi beta. Dimensioni delle confezioni: 1, 5 e 10 flaconcini in ciascuna scatola. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

L'agalsidasi beta è una forma dell'enzima umano α -galattosidasi prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante. L'agalsidasi beta 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 adiposa chiamata globotriaosilceramide (GL-3) non viene eliminata dalle cellule del suo organismo e va ad accumularsi sulle 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.

2. PRIMA DI USARE FABRAZYME

Non usi Fabrazyme:

Se ha avuto una reazione allergica anafilattica all'agalsidasi beta o in caso di ipersensibilità ad uno degli eccipienti di Fabrazyme.

Faccia attenzione soprattutto con Fabrazyme:

Si prevede che la maggior parte dei pazienti svilupperà anticorpi con il trattamento. Se lei sviluppa anticorpi nei riguardi dell'agalsidasi beta, correrà un rischio maggiore di effetti collaterali di natura allergica (vedere la sezione 4 "Possibili effetti collaterali"). Gli anticorpi non impediscono a Fabrazyme di agire e si riducono col passare del tempo.

Se lei accusa un effetto collaterale allergico a seguito della somministrazione di Fabrazyme, contatti immediatamente il suo medico. Il medico potrà ridurre il tasso di infusione e/o curare i sintomi con medicinali di altro tipo (antistaminici, ibuprofene, paracetamolo e/o corticosteroidi). Se l'infusione procede senza incidenti, verrà considerata la possibilità di aumentare i tassi di infusione in maniera graduale e di ridurre il pre-trattamento. Se insorgono gravi reazioni di tipo allergico o anafilattico, potrebbe essere opportuno interrompere immediatamente la somministrazione di Fabrazyme e il suo medico dovrà iniziare un trattamento di tipo appropriato.

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

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

Uso di Fabrazyme con cibi e bevande:

Sono improbabili interazioni del farmaco con cibi e bevande.

Gravidanza/Allattamento

L'uso di Fabrazyme durante la gravidanza è sconsigliato. Non si ha esperienza dell'uso di Fabrazyme fra donne in gravidanza. Fabrazyme potrebbe essere escreto nel latte materno. L'uso di Fabrazyme durante l'allattamento è sconsigliato. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Non sono stati studiati gli effetti sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari.

Uso di altri medicinali:

Non ci sono interazioni note con altri medicinali.

Fabrazyme non va somministrato con cloroquina, amiodarone, benoquin o gentamicina a causa di un aumentato rischio teorico di riduzione dell'attività dell'agalsidasi beta.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo altri medicinali, anche quelli senza prescrizione.

3. COME USARE FABRAZYME**Istruzioni per l'uso – ricostituzione, diluizione e somministrazione**

La polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa deve essere ricostituita e diluita prima della somministrazione con infusione endovenosa (vedere le informazioni per i professionisti sanitari).

Posologia per adulti e adolescenti di oltre 16 anni

La dose consigliata di Fabrazyme è 1 mg/kg di peso corporeo, somministrato una volta ogni 2 settimane come infusione endovenosa. (Per ulteriori istruzioni circa il calcolo della dose ed il numero di flaconcini da ricostituire, vedere la sezione "Informazioni per i professionisti sanitari").

L'uso di questo prodotto medicinale sarà supervisionato da un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da malattia di Fabry.

Patologie renali e epatiche:

Non sono richieste regolazioni di dose nei pazienti affetti da malattia renale. Non sono stati effettuati studi in pazienti affetti da insufficienza epatica.

Se viene somministrato più Fabrazyme del dovuto:

Non si sono riferiti casi di sovradosaggio con Fabrazyme. Dosi di fino a 3 mg/kg di peso corporeo si sono dimostrate sicure.

Se viene saltata una dose (anche parziale) di Fabrazyme

Se viene somministrata una dose parziale o non viene somministrata affatto, la dose successiva verrà raddoppiata per recuperare quanto mancato.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Fabrazyme può avere effetti indesiderati.

Si sono riferiti i seguenti effetti indesiderati come reazioni connesse a Fabrazyme in un totale di 58 pazienti trattati fino a 12 mesi:

- Molto comuni (>10%): brividi, sensazione di cambio di temperatura, rinite, febbre, mal di testa, tremori, nausea, dolore delle estremità, gonfiore delle estremità, vomito, pressione alta, dolore muscolare, mancanza di respiro.
- Comuni (5-10%): dolore al petto, sonnolenza, arrossamento del viso, fatica, sensazioni anormali nel tatto (formicolii), aumento della frequenza cardiaca, difficoltà di respiro, dolore addominale, dolore, pallore, dolore di schiena, senso di oppressione della gola, prurito, proteina nelle urine, visione anormale, capogiri, dolore degli arti inferiori, lacrimazione anormale, bassa frequenza cardiaca, senso di debolezza, malessere.

Gli effetti indesiderati sono stati essenzialmente di entità da lieve a moderata.

Circa la metà dei pazienti che hanno ricevuto inizialmente dosi di 1 mg/kg ha riferito effetti indesiderati connessi al farmaco il giorno dell'infusione, che suggeriscono la possibilità di reazioni di tipo ipersensibile. Fino a 2 anni dopo, meno del 37% dei pazienti ha riferito reazioni a seguito dell'infusione. Tali reazioni hanno comportato principalmente febbre/brividi. Ulteriori sintomi comprendono reazioni pseudoallergiche con senso da lieve a moderato di oppressione della gola e del torace, difficoltà respiratorie, arrossamento del viso, prurito, orticaria, rinite, respiro affannoso e/o sibilante, gonfiore del viso, gonfiore delle labbra e della gola, disturbi cardiaci e circolatori compresi pressione alta moderata, pressione bassa, aumento della frequenza cardiaca, palpitazioni; disturbi di stomaco e intestinali compresi dolore addominale, nausea, vomito, dolore connesso all'infusione compresi dolore alle estremità e dolori muscolari e mal di testa.

Se nota la comparsa di qualche effetto indesiderato non menzionato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE FABRAZYME

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

Flaconcini intatti

Conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero).

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo la dicitura 'Scad.:':

Soluzioni ricostituite e diluite

Le soluzioni ricostituite e diluite si mantengono chimicamente e fisicamente stabili fino a 24 ore, se conservate a temperature comprese tra 2 °C-8 °C (in un frigorifero). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il prodotto non viene usato

immediatamente, la conservazione in uso e le condizioni vigenti prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovranno superare 24 ore a 2 °C-8 °C.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien/

Luxembourg/Luxemburg

Genzyme Belgium nv/sa (Belgique/Belgien),
Tél/Tel: + 32 2 714 17 11

Magyarország

Genzyme CEE GmbH Képviselet,
Tel: +36 1 309 6689

Česká Republika/Slovenská Republika

Genzyme CEE GmbH organizační složka
(Česká Republika),
Tel: +420 2 667 282 08

Nederland

Genzyme Europe BV,
Tel: +31 35 6991200

Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/ Ísland

Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk),
Tlf/Puh./Simi: + 45 32712600

Österreich

Genzyme Austria GmbH,
Tel: + 43 1 774 65 38

Deutschland

Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

Polska/Eesti/Latvija/Lietuva

Genzyme Polska Sp. z o. o.
(Poola/Polija/Lenkija),
Tel: + 48 22 516 24 30

Ελλάδα/Κύπρος

Jasonpharm AE (Ελλάδα),
Τηλ: ++30 210 7522600

Portugal

Genzyme Portugal,
Tel: +351 21 422 0100

España

Genzyme, S.L.,
Tel: +34 91 6591670

Slovenija

Genzyme CEE GmbH Predstavništvo za
Hrvatsku (Hrvaška),
Tel: +385 91 5077 928

France

Genzyme S.A.S.,
Tél: + 33 1 825 800 211

United Kingdom/Ireland

Genzyme Therapeutics (United Kingdom),
Tel: +44 1865 405200

Italia/Malta

Genzyme Srl (Italia/Italja),
Tel: +39 059 349811

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici e sanitari

Istruzioni per l'uso – ricostituzione, diluizione e somministrazione

Determinare il numero di flaconcini che occorre ricostituire, sulla base del peso del singolo paziente, quindi togliere dal frigorifero il necessario numero di flaconcini, affinché raggiungano la temperatura ambiente.

Fabrazyme non deve essere mescolato con altri prodotti nell'ambito della stessa infusione.

Usare una tecnica asettica

- **Ricostituzione**

Ricostituire ciascun flaconcino Fabrazyme 35 mg con 7,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili; aggiungere lentamente l'acqua per preparazioni iniettabili sulla polvere e, agitando piano, evitare la formazione di schiuma nella soluzione. Il volume ricostituito è pari a 7,4 ml, 5 mg di enzima/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, ispezionare a vista la soluzione ricostituita all'interno di ciascun flaconcino, per escludere la presenza di materiale particellare e di scolorimento. Non usare flaconcini che mostrino particelle estranee o scolorimento.

Dopo la ricostituzione, si consiglia di diluire subito i flaconcini.

Fabrazyme non contiene conservanti.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

- **Diluizione**

La soluzione ricostituita contiene 5 mg di agalsidasi beta per ogni ml. Aspirare 7,0 ml di soluzione ricostituita da ogni flaconcino (pari a 35 mg) e combinare i volumi aspirati. In seguito, diluire i volumi combinati con una soluzione di cloruro di sodio 0,9% per somministrazione endovenosa, sino ad ottenere un volume finale consigliato di 500 ml. Miscelare piano la soluzione per infusione così ottenuta.

- **Somministrazione**

Fabrazyme non contiene conservanti, quindi si consiglia di procedere alla somministrazione della soluzione diluita nel giro di tre ore. Il tempo totale fra la ricostituzione del farmaco ed il completamento dell'infusione non deve superare le 24 ore.

L'iniziale tasso di infusione non deve superare 0,25 mg/min (15 mg/ora), per ridurre al minimo il rischio di reazioni connesse all'infusione. Dopo aver appurato la tolleranza del paziente è possibile accrescere gradualmente il tasso di infusione nelle successive infusioni.

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Legga attentamente questo foglietto prima di iniziare a usare il medicinale.

- Conservi questo foglietto. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Fabrazyme e a che cosa serve
2. Prima di usare Fabrazyme
3. Come usare Fabrazyme
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fabrazyme
6. Altre informazioni

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

Il principio attivo è l'agalsidasi beta; un flaconcino contiene 5 mg.

Gli altri ingredienti sono

- Mannitolo
- Fosfato di sodio monobasico, monoidrato
- Fosfato di sodio dibasico, eptaidrato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411DD Naarden, Paesi Bassi.

Titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Regno Unito.

1. CHE COS'È FABRAZYME E A CHE COSA SERVE

Fabrazyme viene fornito come polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita. Il principio attivo è l'agalsidasi beta. Dimensioni delle confezioni: 1, 5 e 10 flaconcini in ciascuna scatola. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

L'agalsidasi beta è una forma dell'enzima umano α -galattosidasi prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante. L'agalsidasi beta 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 adiposa chiamata globotriaosilceramide (GL-3) non viene eliminata dalle cellule del suo organismo e va ad accumularsi sulle 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.

2. PRIMA DI USARE FABRAZYME

Non usi Fabrazyme:

Se ha avuto una reazione allergica anafilattica all'agalsidasi beta o in caso di ipersensibilità ad uno degli eccipienti di Fabrazyme.

Faccia attenzione soprattutto con Fabrazyme:

Si prevede che la maggior parte dei pazienti svilupperà anticorpi con il trattamento. Se lei sviluppa anticorpi nei riguardi dell'agalsidasi beta, correrà un rischio maggiore di effetti collaterali di natura allergica (vedere la sezione 4 "Possibili effetti collaterali"). Gli anticorpi non impediscono a Fabrazyme di agire e si riducono col passare del tempo. Se lei accusa un effetto collaterale allergico a seguito della somministrazione di Fabrazyme, contatti immediatamente il suo medico. Il medico potrà ridurre il tasso di infusione e/o curare i sintomi con medicinali di altro tipo (antistaminici, ibuprofene, paracetamolo e/o corticosteroidi). Se l'infusione procede senza incidenti, verrà considerata la possibilità di aumentare i tassi di infusione in maniera graduale e di ridurre il pretrattamento. Se insorgono gravi reazioni di tipo allergico o anafilattico, potrebbe essere opportuno interrompere immediatamente la somministrazione di Fabrazyme e il suo medico dovrà iniziare un trattamento di tipo appropriato.

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

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

Uso di Fabrazyme con cibi e bevande:

Sono improbabili interazioni del farmaco con cibi e bevande.

Gravidanza/Allattamento

L'uso di Fabrazyme durante la gravidanza è sconsigliato. Non si ha esperienza dell'uso di Fabrazyme fra donne in gravidanza. Fabrazyme potrebbe essere escreto nel latte materno. L'uso di Fabrazyme durante l'allattamento è sconsigliato. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Non sono stati studiati gli effetti sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari.

Uso di altri medicinali:

Non ci sono interazioni note con altri medicinali.

Fabrazyme non va somministrato con cloroquina, amiodarone, benoquin o gentamicina a causa di un aumentato rischio teorico di riduzione dell'attività dell'agalsidasi beta.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo altri medicinali, anche quelli senza prescrizione.

3. COME USARE FABRAZYME**Istruzioni per l'uso – ricostituzione, diluizione e somministrazione**

La polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa deve essere ricostituita e diluita prima della somministrazione con infusione endovenosa (vedere le informazioni per i professionisti sanitari).

Posologia per adulti e adolescenti di oltre 16 anni

La dose consigliata di Fabrazyme è 1 mg/kg di peso corporeo, somministrato una volta ogni 2 settimane come infusione endovenosa. (Per ulteriori istruzioni circa il calcolo della dose ed il numero di flaconcini da ricostituire, vedere la sezione "Informazioni per i professionisti sanitari").

L'uso di questo prodotto medicinale sarà supervisionato da un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da malattia di Fabry.

Patologie renali e epatiche:

Non sono richieste regolazioni di dose nei pazienti affetti da malattia renale. Non sono stati effettuati studi in pazienti affetti da insufficienza epatica.

Se viene somministrato più Fabrazyme del dovuto:

Non si sono riferiti casi di sovradosaggio con Fabrazyme. Dosi di fino a 3 mg/kg di peso corporeo si sono dimostrate sicure.

Se viene saltata una dose (anche parziale) di Fabrazyme

Se viene somministrata una dose parziale o non viene somministrata affatto, la dose successiva verrà raddoppiata per recuperare quanto mancato.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Fabrazyme può avere effetti indesiderati.

Si sono riferiti i seguenti effetti indesiderati come reazioni connesse a Fabrazyme in un totale di 58 pazienti trattati fino a 12 mesi:

- Molto comuni (>10%): brividi, sensazione di cambio di temperatura, rinite, febbre, mal di testa, tremori, nausea, dolore delle estremità, gonfiore delle estremità, vomito, pressione alta, dolore muscolare, mancanza di respiro.
- Comuni (5-10%): dolore al petto, sonnolenza, arrossamento del viso, fatica, sensazioni anormali nel tatto (formicolii), aumento della frequenza cardiaca, difficoltà di respiro, dolore addominale, dolore, pallore, dolore di schiena, senso di oppressione della gola, prurito, proteina nelle urine, visione anormale, capogiri, dolore degli arti inferiori, lacrimazione anormale, bassa frequenza cardiaca, senso di debolezza, malessere.

Gli effetti indesiderati sono stati essenzialmente di entità da lieve a moderata.

Circa la metà dei pazienti che hanno ricevuto inizialmente dosi di 1 mg/kg ha riferito effetti indesiderati connessi al farmaco il giorno dell'infusione, che suggeriscono la possibilità di reazioni di tipo ipersensibile. Fino a 2 anni dopo, meno del 37% dei pazienti ha riferito reazioni a seguito dell'infusione. Tali reazioni hanno comportato principalmente febbre/brividi. Ulteriori sintomi comprendono reazioni pseudoallergiche con senso da lieve a moderato di oppressione della gola e del torace, difficoltà respiratorie, arrossamento del viso, prurito, orticaria, rinite, respiro affannoso e/o sibilante, gonfiore del viso, gonfiore delle labbra e della gola, disturbi cardiaci e circolatori compresi pressione alta moderata, pressione bassa, aumento della frequenza cardiaca, palpitazioni, disturbi di stomaco e intestinali compresi dolore addominale, nausea, vomito, dolore connesso all'infusione compresi dolore alle estremità e dolori muscolari e mal di testa.

Se nota la comparsa di qualche effetto indesiderato non menzionato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE FABRAZYME

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

Flaconcini intatti

Conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero).

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo la dicitura 'Scad.:?'

Soluzioni ricostituite e diluite

Le soluzioni ricostituite e diluite si mantengono chimicamente e fisicamente stabili fino a 24 ore, se conservate a temperature comprese tra 2 °C-8 °C (in un frigorifero). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il prodotto non viene usato immediatamente, la conservazione in uso e le condizioni vigenti prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovranno superare 24 ore a 2 °C-8 °C.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien/

Luxembourg/Luxemburg

Genzyme Belgium nv/sa (Belgique/Belgien),
Tél/Tel: + 32 2 714 17 11

Magyarország

Genzyme CEE GmbH Képviselet,
Tel: +36 1 309 6689

Česká Republika/Slovenská Republika

Genzyme CEE GmbH organizační složka
(Česká Republika),
Tel: +420 2 667 282 08

Nederland

Genzyme Europe BV,
Tel: +31 35 6991200

Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/ Ísland

Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk),
Tlf/Puh./Simi: + 45 32712600

Österreich

Genzyme Austria GmbH,
Tel: + 43 1 774 65 38

Deutschland

Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

Polska/Eesti/Latvija/Lietuva

Genzyme Polska Sp. z o. o.
(Poola/Polija/Lenkija),
Tel: + 48 22 516 24 30

Ελλάδα/Κύπρος

Jasonpharm AE (Ελλάδα),
Τηλ: ++30 210 7522600

Portugal

Genzyme Portugal,
Tel: +351 21 422 0100

España

Genzyme, S.L.,
Tel: +34 91 6591670

Slovenija

Genzyme CEE GmbH Predstavništvo za
Hrvatsku (Hrvaška),
Tel: +385 91 5077 928

France

Genzyme S.A.S.,
Tél: + 33 1 825 800 211

United Kingdom/Ireland

Genzyme Therapeutics (United Kingdom),
Tel: +44 1865 405200

Italia/Malta

Genzyme Srl (Italia/Italja),
Tel: +39 059 349811

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici e sanitari

Istruzioni per l'uso – ricostituzione, diluizione e somministrazione

Determinare il numero di flaconcini che occorre ricostituire, sulla base del peso del singolo paziente, quindi togliere dal frigorifero il necessario numero di flaconcini, affinché raggiungano la temperatura ambiente.

Fabrazyme non deve essere mescolato con altri prodotti nell'ambito della stessa infusione.

Usare una tecnica asettica

- **Ricostituzione**

Ricostituire ciascun flaconcino Fabrazyme 5 mg con 1,1 ml di acqua per preparazioni iniettabili; aggiungere lentamente l'acqua per preparazioni iniettabili sulla polvere e, agitando piano, evitare la formazione di schiuma nella soluzione. Il volume ricostituito, contenente 5 mg di enzima/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, ispezionare a vista la soluzione ricostituita all'interno di ciascun flaconcino, per escludere la presenza di materiale particellare e di scolorimento. Non usare flaconcini che mostrino particelle estranee o scolorimento.

Dopo la ricostituzione, si consiglia di diluire subito i flaconcini.

Fabrazyme non contiene conservanti.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

- **Diluizione**

La soluzione ricostituita contiene 5 mg di agalsidasi beta per ogni ml. Aspirare 1,0 ml di soluzione ricostituita da ogni flaconcino (pari a 5 mg) e combinare i volumi aspirati. In seguito, diluire i volumi combinati con una soluzione di cloruro di sodio 0,9% per somministrazione endovenosa, sino ad ottenere un volume finale consigliato di 500 ml. Miscelare piano la soluzione per infusione così ottenuta.

- **Somministrazione**

Fabrazyme non contiene conservanti, quindi si consiglia di procedere alla somministrazione della soluzione diluita nel giro di tre ore. Il tempo totale fra la ricostituzione del farmaco ed il completamento dell'infusione non deve superare le 24 ore.

L'iniziale tasso di infusione non deve superare 0,25 mg/min (15 mg/ora), per ridurre al minimo il rischio di reazioni connesse all'infusione. Dopo aver appurato la tolleranza del paziente è possibile accrescere gradualmente il tasso di infusione nelle successive infusioni.