

**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).

L'agalsidasi beta è una forma ricombinante della  $\alpha$ -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  $\alpha$ -galattosidasi A.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.  
Tavoletta o polvere liofilizzata 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  $\alpha$ -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.

Negli studi clinici sono stati utilizzati regimi posologici inferiori. In uno di questi studi, effettuato su pazienti maschi adulti, dopo una dose iniziale di 1,0 mg/kg ogni 2 settimane per 6 mesi, la dose di 0,3 mg/kg ogni 2 settimane è in grado di mantenere la clearance di GL-3 in alcune tipologie cellulari su alcuni pazienti; non è stata tuttavia stabilita la rilevanza clinica a lungo termine di questi risultati (vedere paragrafo 5.1).

L'iniziale velocità 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 la velocità di infusione nelle successive infusioni.

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

##### *Insufficienza renale*

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

##### *Insufficienza 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 descritti 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.

#### Modo di somministrazione

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-h $\alpha$ GAL) 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-h $\alpha$ GAL, 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  $\geq$  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-h $\alpha$ GAL 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 dell'agalsidasi beta (vedere paragrafo 4.8). Lo stato anticorpale deve essere regolarmente monitorato.

Negli studi clinici, il sessantasette per cento (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. E' 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.

### **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 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  $\alpha$ -galattosidasi A.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'agalsidasi beta in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sullo sviluppo embrionale/fetale (vedere paragrafo 5.3).

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

#### Allattamento

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.

#### 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

L'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, piresia, sensazione di freddo, nausea, vomito, cefalea e parestesia. Il sessantasette per cento (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:  $\geq 1/10$ ; comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). 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

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

<b>muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		dolore dorsale, spasmi muscolari, artralgia, tensione muscolare, rigidità muscoloscheletrica		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	brividi, piressia, sensazione di freddo	fatica, fastidio al torace, sentire caldo, edema periferico, dolore, astenia, dolore toracico, edema facciale, ipertermia	sentire caldo e freddo, malattia simil-influenzale, dolore in sede di infusione, reazione in sede di infusione, trombosi in sede di iniezione, malessere, edema	
<b>Esami diagnostici</b>				saturazione di ossigeno diminuita
<p>Nell'ambito di questa tabella <math>\geq 1\%</math> 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 di regolamentazione (MedDRA)</p>				

#### 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), senso di oppressione della gola e disturbi toracici, vampate, prurito, orticaria, edema facciale, edema angioneurotico, rinite, broncospasmo, tachipnea, sibilo, 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 per cento (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 0,5mg/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 di 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  $\alpha$ -galattosidasi. La riduzione o l'assenza di attività dell' $\alpha$ -galattosidasi provoca 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, l'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 e uno studio di estensione in aperto, 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 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 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.

I risultati di questi studi indicano che il trattamento con Fabrazyme alla dose di 1 mg/kg somministrato a settimane alterne fornisce benefici in relazione a risultati 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 sono critici per ottenere i risultati migliori.

In un ulteriore studio, sono stati arruolati 21 pazienti maschi per valutare la clearance di GL-3 nei tessuti renale e cutaneo con un regime di dosaggio alternativo. Dopo il trattamento con 1 mg/kg ogni due settimane per 24 settimane, un dosaggio di 0,3 mg/kg ogni 2 settimane per 18 mesi era in grado di mantenere la clearance del GL-3 cellulare nell'endotelio capillare del rene, in altri tipi di cellule renali e nella cute (endotelio capillare superficiale della cute) nella maggioranza dei pazienti. Tuttavia, alla dose inferiore, gli anticorpi IgG entrano in gioco per quanto riguarda la clearance di GL-3 in alcuni pazienti. A causa delle limitazioni nel disegno dello studio (numero ridotto di pazienti), non è possibile trarre conclusioni definitive relativamente al dosaggio di mantenimento, tuttavia questi risultati suggeriscono che dopo una dose iniziale per il 'debulking' di 1,0 mg/kg ogni 2 settimane, la dose di 0,3 mg/kg ogni 2 settimane può essere sufficiente in alcuni pazienti a mantenere la clearance di GL-3.

Nell'ambito postmarketing è stata acquisita esperienza in pazienti che hanno iniziato il trattamento 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.

#### 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 dell'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 dell'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 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 8,3-40,81, la clearance plasmatica è stata di 119-345 ml/min e l'emivita media di eliminazione è stata di 80-120 minuti.

L'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 dell'agalsidasi beta. Si ritiene che l'eliminazione renale dell'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) dell'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* ( $V_{ss}$ ) di 2,6 l; l'emivita era di 55 min. Dopo sierconversione IgG, la CL calava a 35 ml/min, il  $V_{ss}$  aumentava a 5,4 l e l'emivita aumentava a 240 min. L'effetto netto di questi cambiamenti dopo la sierconversione 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 sierconversione.

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  $V_{ss}$  era 0,27 e 0,22 l/kg, rispettivamente, e l'emivita media di eliminazione era 88 e 107 minuti, rispettivamente. Dopo sierconversione IgG, non vi è stato cambiamento apparente nella CL (+24% e +6%, rispettivamente), mentre il  $V_{ss}$  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  
Fosfato di sodio monobasico, monoidrato  
Fosfato di sodio dibasico, eptaidrato

### **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 deve essere usato immediatamente. Se il prodotto non viene usato immediatamente, la conservazione e le condizioni 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 °C – 8 °C.

### 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.

E' 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.

E' 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 0,9% per somministrazione endovenosa e infine somministrata con infusione endovenosa. Usare una tecnica asettica

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 (nel giro di circa 30 minuti). Ciascun flaconcino di Fabrazyme è esclusivamente monouso.

#### *Ricostituzione*

Fabrazyme 35 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ricostituire ciascun flaconcino di Fabrazyme 35 mg con 7,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Evitare un impatto energetico dell'acqua per iniezioni sulla polvere ed evitare 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 farmaco liofilizzato. Ruotare ed inclinare delicatamente ciascun flaconcino. Non capovolgere, ruotare forte né agitare il flaconcino.

Fabrazyme 5 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ricostituire ciascun flaconcino di Fabrazyme 5 mg con 1,1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Evitare un impatto energetico dell'acqua per iniezioni sulla polvere ed evitare 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 farmaco liofilizzato. Ruotare ed inclinare delicatamente ciascun flaconcino. Non capovolgere, ruotare forte né agitare il flaconcino.

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, ispezionare a vista la soluzione ricostituita all'interno di ciascun flaconcino per escludere la presenza di materiale particellare e di scolorimento. Non usare la soluzione se presenta particelle estranee o se è scolorita.

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

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

### *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 0,9% per somministrazione endovenosa dalla sacca per infusione.

Aspirare l'aria presente nella sacca per infusione, per minimizzare l'interfaccia aria/liquido.

Aspirare lentamente 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 usare aghi provvisti di filtro ed evitare la formazione di schiuma.

In seguito, iniettare lentamente la soluzione ricostituita direttamente nella soluzione di cloruro di sodio 0,9% per somministrazione endovenosa (non nell'eventuale spazio vuoto rimasto), sino ad ottenere una concentrazione finale tra 0,05 mg/ml e 0,7 mg/ml. Determinare il volume totale di soluzione di cloruro di sodio 0,9% per infusione (tra 50 e 500 ml) sulla base della dose individuale. Per dosi inferiori a 35 mg, usare un minimo di 50 ml; per dosi fra 35 e 70 mg, usare un minimo di 100 ml; per dosi fra 70 e 100 mg usare un minimo di 250 ml; per dosi oltre 100 mg, usare solo 500 ml. Capovolgere piano o frizionare leggermente la sacca per infusione, per miscelare la soluzione diluita. Non scuotere né agitare eccessivamente la sacca per infusione.

Fabrazyme 5 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 0,9% per somministrazione endovenosa dalla sacca per infusione.

Aspirare l'aria presente nella sacca per infusione, per minimizzare l'interfaccia aria/liquido.

Aspirare lentamente 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 usare aghi provvisti di filtro ed evitare la formazione di schiuma.

In seguito, iniettare lentamente la soluzione ricostituita direttamente nella soluzione di cloruro di sodio 0,9% per somministrazione endovenosa (non nell'eventuale spazio vuoto rimasto), sino ad ottenere una concentrazione finale tra 0,05 mg/ml e 0,7 mg/ml. Determinare il volume totale di soluzione di cloruro di sodio 0,9% per infusione (tra 50 e 500 ml) sulla base della dose individuale. Per dosi inferiori a 35 mg, usare un minimo di 50 ml; per dosi fra 35 e 70 mg, usare un minimo di 100 ml; per dosi fra 70 e 100 mg usare un minimo di 250 ml; per dosi oltre 100 mg, usare solo 500 ml. Capovolgere piano o frizionare leggermente la sacca per infusione, per miscelare la soluzione diluita. Non scuotere né agitare eccessivamente la sacca per infusione.

## *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 dell'agalsidasi beta. 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, 1411 DD Naarden, Paesi Bassi

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

EU/1/01/188/001 Fabrazyme 35 mg 1 flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione

EU/1/01/188/002 Fabrazyme 35 mg 5 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione

EU/1/01/188/003 Fabrazyme 35 mg 10 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione

EU/1/01/188/004 Fabrazyme 5 mg 1 flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione

EU/1/01/188/005 Fabrazyme 5 mg 5 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione

EU/1/01/188/006 Fabrazyme 5 mg 10 flaconcini di polvere per concentrato per soluzione per infusione

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 03 agosto 2001

Data dell'ultimo rinnovo: 03 agosto 2006

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei 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 Corp.  
45, 51, 68, 74, 76 and 80 New York Avenue  
Framingham  
MA 01701-9322  
USA

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**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 dei 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**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con le autorità competenti nazionali i dettagli del programma formativo per l'infusione a domicilio di Fabrazyme, prima di realizzare il programma a livello nazionale.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che tutti gli operatori sanitari che dovranno prescrivere o usare Fabrazyme abbiano ricevuto il materiale educativo al fine di facilitare la formazione dei pazienti e delle persone che prestano le cure ed, inoltre, guidare chi prescrive il medicinale nella valutazione e nella selezione del paziente e dei requisiti organizzativi per l'infusione a domicilio.

Il materiale educativo deve contenere:

- manuale per l'infusione a domicilio per gli operatori sanitari,
- manuali per l'infusione a domicilio per i pazienti,
- riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio illustrativo.

Il materiale educativo per gli operatori sanitari deve includere le informazioni sui seguenti argomenti essenziali:

- Guida per la valutazione e la selezione del paziente oltre che dei requisiti organizzativi per l'infusione a domicilio.
- La responsabilità del medico curante di determinare quali pazienti sono adatti all'infusione a domicilio o all'autosomministrazione di Fabrazyme.
- La responsabilità del medico curante di fornire una formazione appropriata al personale non sanitario, come il paziente per l'autosomministrazione o la persona che presta le cure per la somministrazione del trattamento a domicilio, se il medico curante decide che sia appropriato.
- L'esame regolare della somministrazione da parte del paziente e/o della persona che presta le cure per assicurare il mantenimento di procedure ottimali.
- La formazione del paziente e/o della persona che presta le cure, che sia in grado di fornire i seguenti elementi:
  - necessità di attenersi rigorosamente alla dose prescritta e alla velocità di infusione
  - metodo di preparazione e somministrazione di Fabrazyme
  - istruzioni sulla gestione dei possibili eventi avversi
  - istruzioni per la ricerca del trattamento di emergenza da parte degli operatori sanitari nel caso di reazioni avverse durante un'infusione
  - necessità di accedere a un trattamento urgente nel caso di insuccesso nell'ottenimento dell'accesso venoso o in caso di mancata efficacia
  - necessità di un diario che documenti ogni trattamento ricevuto a domicilio, da presentare a ogni visita.
- La responsabilità del medico curante di verificare che il personale non sanitario abbia acquisito tutte le abilità necessarie e che Fabrazyme possa essere somministrato a domicilio con sicurezza ed efficacia.

Il materiale educativo per i pazienti deve includere le informazioni sui seguenti argomenti essenziali:

- Il medico curante può decidere se Fabrazyme può essere somministrato a domicilio. Il medico curante discuterà e concorderà con il paziente e/o la persona che presta le cure il livello di supporto necessario per l'infusione a domicilio.



- È responsabilità del medico curante decidere quali pazienti sono adatti alla somministrazione a domicilio o all' autosomministrazione di Fabrazyme e organizzare il trattamento a domicilio oltre che la formazione del paziente e/o della persona che presta le cure in modo che acquisiscano le abilità necessarie.
- Gli operatori non sanitari devono acquisire le abilità necessarie prima di poter somministrare Fabrazyme a domicilio con sicurezza ed efficacia.
- Il medico curante fornirà una formazione adeguata sui seguenti argomenti:
  - la necessità di attenersi rigorosamente alla dose prescritta e alla velocità di infusione
  - metodo di preparazione e somministrazione di Fabrazyme
  - istruzioni sulla gestione dei possibili eventi avversi
  - istruzioni per la ricerca del trattamento di emergenza da parte di operatori sanitari nel caso di reazioni avverse durante un'infusione
  - necessità di accedere a un trattamento urgente nel caso di insuccesso nell'ottenimento dell'accesso venoso o in caso di mancata efficacia
  - necessità di un diario che documenti ogni trattamento ricevuto a domicilio, da presentare a ogni visita.

**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**

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.  
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

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.  
Usò 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**

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

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

EU/1/01/188/001 1 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/Lot

**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**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**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  
agalsidasi beta  
Usa endovenoso.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto/Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

Genzyme Europe B.V. – NL  
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**

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.  
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

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**

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

**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/Lot

**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**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**



**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  
agalsidasi beta  
Uso endovenoso.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto/Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

Genzyme Europe B.V. – NL  
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### 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  $\alpha$ -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 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 all'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 cloroquina, amiodarone, benochina o gentamicina. Esiste un rischio teorico di riduzione dell'attività dell'agalsidasi beta.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

L'uso di Fabrazyme durante la gravidanza è sconsigliato. Non si ha esperienza dell'uso di Fabrazyme nelle donne in gravidanza. Fabrazyme potrebbe essere escreto nel latte materno. L'uso di Fabrazyme durante l'allattamento è sconsigliato. 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 chiedi 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.

## **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:

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

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

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

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

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 intatti

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 °C – 8 °C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi 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.
- Gli altri eccipienti sono:
  - Mannitolo
  - Sodio fosfato monobasico, monoidrato
  - Sodio fosfato dibasico, eptaidrato.

### **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. E' 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**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 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.

Genzyme Ireland Ltd., 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

**България**  
SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 2 9705300

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**  
sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

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

**Eesti**  
sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel. +372 6 273 488

**Ελλάδα**  
sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 1600

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

**France**  
sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**  
sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

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

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

**Lietuva**  
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
Tel. +370 5 275 5224

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

**Malta**  
Sanofi Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

**Nederland**  
Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 35 699 1200

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

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

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

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

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

**Slovenija**  
sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 4800

**Slovenská republika**  
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 2 33 100 100

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

**Italia**  
Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 059 349 811

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

**Κύπρος**  
sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**United Kingdom**  
Sanofi  
Tel +44 (0)845 372 7101

**Latvija**  
sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

### **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 dei 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 0,9% per somministrazione endovenosa 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°C -8° C per un massimo di 24 ore.

#### **Usare una tecnica asettica.**

1. 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 (nel giro di circa 30 minuti). Fabrazyme non deve essere mescolato con altri prodotti nell'ambito della stessa infusione.

#### **Ricostituzione**

2. 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. Per farlo, aggiungere goccia a goccia l'acqua per preparazioni iniettabili, lungo le pareti del flaconcino e non direttamente sul farmaco liofilizzato. Ruotare ed inclinare delicatamente ciascun flaconcino. Non capovolgere, ruotare forte né agitare il flaconcino.
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, ispezionare a vista la soluzione ricostituita all'interno di ciascun flaconcino per escludere la presenza di materiale particellare e di scolorimento. Non usare la soluzione se presenta particelle estranee o se è scolorita.



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 0,9% per somministrazione endovenosa dalla sacca per infusione.
7. Aspirare l'aria presente nella sacca per infusione, per minimizzare l'interfaccia aria/liquido.
8. Aspirare lentamente 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 usare aghi provvisti di filtro ed evitare la formazione di schiuma.
9. In seguito, iniettare lentamente la soluzione ricostituita direttamente nella soluzione di cloruro di sodio 0,9% per somministrazione endovenosa (non nell'eventuale spazio vuoto rimasto), sino ad ottenere una concentrazione finale tra 0,05 mg/ml e 0,7 mg/ml. Determinare il volume totale di soluzione di cloruro di sodio 0,9% per infusione (tra 50 e 500 ml) sulla base della dose individuale. Per dosi inferiori a 35 mg, usare un minimo di 50 ml; per dosi fra 35 e 70 mg, usare un minimo di 100 ml; per dosi fra 70 e 100 mg usare un minimo di 250 ml; per dosi oltre 100 mg, usare solo 500 ml. Capovolgere piano o frizionare leggermente la sacca per infusione, per miscelare la soluzione diluita. Non scuotere né agitare eccessivamente la sacca per infusione.

### **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 dell'agalsidasi beta. 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: informazioni per l'utente

### 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  $\alpha$ -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 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 all'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 cloroquina, amiodarone, benochina o gentamicina. Esiste un rischio teorico di riduzione dell'attività dell'agalsidasi beta.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

L'uso di Fabrazyme durante la gravidanza è sconsigliato. Non si ha esperienza dell'uso di Fabrazyme nelle donne in gravidanza. Fabrazyme potrebbe essere escreto nel latte materno. L'uso di Fabrazyme durante l'allattamento è sconsigliato. 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 chiedi 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.

## **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.

Elenco di altri effetti indesiderati:

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
- fatica
- flushing
- dolore
- senso di oppressione alla gola
- capogiri
- palpitazioni
- ridotta sensibilità al dolore
- sensazione di bruciore
- sibilo
- orticaria
- dolore alle estremità
- nasofaringite
- vampate
- 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

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 intatti

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 °C – 8 °C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi 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.
- Gli altri eccipienti sono:
  - Mannitolo
  - Sodio fosfato monobasico, monoidrato
  - Sodio fosfato dibasico, eptaidrato.

### **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. E' 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**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 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.

Genzyme Ireland Ltd., 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

**България**

SANOFI BULGARIA EOOD

Тел: +359 2 9705300

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel. +372 6 273 488

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 1600

**España**

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.

Tel: +39 059 349 811

**Lietuva**

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“

Tel. +370 5 275 5224

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi Malta Ltd

Tel: +356 21493022

**Nederland**

Genzyme Europe B.V.

Tel: +31 35 699 1200

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 - 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 4800

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.

Tel.: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy

Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Κύπρος**  
sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**United Kingdom**  
Sanofi  
Tel +44 (0)845 372 7101

**Latvija**  
sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**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 dei 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 0,9% per somministrazione endovenosa 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°C -8° C per un massimo di 24 ore.

### **Usare una tecnica asettica.**

1. 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 (nel giro di circa 30 minuti). Fabrazyme non deve essere mescolato con altri prodotti nell'ambito della stessa infusione.

### **Ricostituzione**

2. 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. Per farlo, aggiungere goccia a goccia l'acqua per preparazioni iniettabili, lungo le pareti del flaconcino e non direttamente sul farmaco liofilizzato. Ruotare ed inclinare delicatamente ciascun flaconcino. Non capovolgere, ruotare forte né agitare il flaconcino.
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, ispezionare a vista la soluzione ricostituita all'interno di ciascun flaconcino per escludere la presenza di materiale particellare e di scolorimento. Non usare la soluzione se presenta particelle estranee o se è scolorita.
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 0,9% per somministrazione endovenosa dalla sacca per infusione.
7. Aspirare l'aria presente nella sacca per infusione, per minimizzare l'interfaccia aria/liquido.
8. Aspirare lentamente 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 usare aghi provvisti di filtro ed evitare la formazione di schiuma.
9. In seguito, iniettare lentamente la soluzione ricostituita direttamente nella soluzione di cloruro di sodio 0,9% per somministrazione endovenosa (non nell'eventuale spazio vuoto rimasto), sino ad ottenere una concentrazione finale tra 0,05 mg/ml e 0,7 mg/ml. Determinare il volume totale di soluzione di cloruro di sodio 0,9% per infusione (tra 50 e 500 ml) sulla base della dose individuale. Per dosi inferiori a 35 mg, usare un minimo di 50 ml; per dosi fra 35 e 70 mg, usare un minimo di 100 ml; per dosi fra 70 e 100 mg usare un minimo di 250 ml; per dosi oltre 100 mg, usare solo 500 ml. Capovolgere piano o frizionare leggermente la sacca per infusione, per miscelare la soluzione diluita. Non scuotere né agitare eccessivamente la sacca per infusione.

## **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 dell'agalsidasi beta. 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.