

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fabrazyme 35 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Fabrazyme 5 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fabrazyme 35 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka produktu leczniczego Fabrazyme zawiera 35 mg agalzydazy beta. Po dodaniu 7,2 ml wody do wstrzykiwań, każda fiolka produktu leczniczego Fabrazyme zawiera 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalzydazy beta. Rekonstruowany koncentrat należy rozcieńczyć (patrz punkt 6.6).

Fabrazyme 5 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka produktu leczniczego Fabrazyme zawiera 5 mg agalzydazy beta. Po dodaniu 1,1 ml wody do wstrzykiwań, każda fiolka produktu leczniczego Fabrazyme zawiera 5 mg/ml agalzydazy beta. Rekonstruowany koncentrat należy rozcieńczyć (patrz punkt 6.6).

Agalzydaza beta jest postacią ludzkiej α -galaktozydazy A i wytwarzana jest metodą rekombinacji DNA z użyciem hodowli komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Sekwencja aminokwasów postaci rekombinowanej, jak również sekwencja nukleotydów, która ją koduje są identyczne z naturalną postacią α -galaktozydazy A.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Liofilizat lub proszek o barwie białej lub białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fabrazyme jest stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór α -galaktozydazy A).

Produkt leczniczy Fabrazyme jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Fabrazyme powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Fabrazyme wynosi 1 mg/kg mc. podawana raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej.

Infuzje produktu leczniczego Fabrazyme w domu można rozważyć u pacjentów, którzy dobrze je tolerują. Decyzja o przeprowadzaniu infuzji w domu powinna zostać podjęta zgodnie z oceną

i zaleceniem lekarza prowadzącego. Pacjenci, u których podczas infuzji domowych występują reakcje niepożądane muszą natychmiast **przerwać infuzję** i skorzystać z pomocy fachowego personelu medycznego. Przeprowadzenie kolejnych infuzji może wymagać warunków klinicznych. Dawka i szybkość infuzji w domu powinny być stałe i nie należy ich zmieniać bez nadzoru fachowego personelu medycznego.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności zmiany dawki leku.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Fabrazyme u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, dlatego nie można obecnie zalecić schematu dawkowania u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Fabrazyme u dzieci w wieku od 0 do 7 lat. Aktualnie dostępne dane są przedstawione w punktach 5.1 i 5.2, jednak na ich podstawie nie można zalecić schematu dawkowania u dzieci w wieku od 5 do 7 lat. Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku od 0 do 4 lat.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u dzieci w wieku 8-16 lat

U pacjentów o masie ciała <30 kg, maksymalna szybkość infuzji powinna wynosić 0,25 mg/min (15 mg/godz.).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Fabrazyme należy podawać we wlewie dożylnym (iv.).

Początkowa szybkość infuzji (iv.) nie powinna być większa niż 0,25 mg/min (15 mg/godzinę). Szybkość infuzji można zmniejszyć w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją.

Po ustaleniu tolerancji pacjenta, szybkość podawania można zwiększać w zakresie od 0,05 do 0,083 mg/min (zakres od 3 do 5 mg/godz.) podczas każdej kolejnej infuzji. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z klasyczną postacią choroby, szybkość infuzji zwiększano stopniowo, aż do osiągnięcia minimalnego czasu infuzji wynoszącego 2 godziny. Osiągnięto go po podaniu 8 początkowych infuzji z szybkością 0,25 mg/min (15 mg/godz.), bez żadnych reakcji związanych z infuzją (ang. *Infusion associated reactions*, IARs), zmiany szybkości infuzji lub przerwania infuzji. Dalsze skrócenie czasu infuzji do 1,5 godziny było możliwe u pacjentów, u których nie wystąpiły nowe IARs podczas ostatnich 10 infuzji lub nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych podczas ostatnich 5 infuzji. Każdy wzrost szybkości o 0,083 mg/min (~5 mg/godz.) był utrzymywany przez 3 kolejne infuzje, bez żadnych nowych IARs, zmiany szybkości infuzji lub przerwania infuzji przed kolejnym zwiększeniem szybkości infuzji.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Immunogenność

Ponieważ agalzydaza beta (r-hαGAL) jest rekombinowanym białkiem, u pacjentów z niewielką lub z brakiem rezydualnej aktywności enzymu można spodziewać się pojawienia przeciwciał IgG. U większości pacjentów przeciwciała IgG przeciwko r-hαGAL pojawiają się najczęściej w ciągu 3 miesięcy od pierwszego podania produktu leczniczego Fabrazyme. Podczas badań klinicznych w miarę upływu czasu, u większości serododatnich pacjentów stwierdzono zarówno zmniejszenie miana przeciwciał (na podstawie więcej niż czterokrotnego zmniejszenia miana przeciwciał pomiędzy najwyższym pomiarem a ostatnim pomiarem u 40% pacjentów), tolerancję (brak wykrywalnych przeciwciał potwierdzony przez 2 kolejne analizy radioimmunoprecypitacji u 14% pacjentów) jak i brak zmian (35% pacjentów).

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów z przeciwciałami przeciwko r-hαGAL istnieje większe ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IARs), które są określane jako reakcje niepożądane występujące w dniu podania infuzji. W przypadku takich pacjentów, podczas ponownego podawania agalzydazy beta należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stężenie przeciwciał.

Podczas badań klinicznych u sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją (patrz punkt 4.8). Częstość występowania takich reakcji malała wraz z upływem czasu. Podczas badań klinicznych pacjenci, u których pojawiły się łagodne lub umiarkowane reakcje związane z infuzją podczas leczenia agalzydazą beta kontynuowali leczenie po zmniejszeniu szybkości podawania produktu leczniczego (~ 0,15 mg/min; 10 mg/godzinę) i (lub) stosowaniu premedykacji lekami przeciwhistaminowymi, paracetamolem, ibuprofenem i (lub) kortykosteroidami.

Nadwrażliwość

Tak, jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów leczniczych zawierających białko, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego.

U niewielkiej liczby pacjentów wystąpiły reakcje przypominające nadwrażliwość wczesną (Typu I). Jeśli wystąpią ciężkie reakcje typu alergicznego lub typu anafilaktycznego, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Fabrazyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych obowiązujących w leczeniu nagłych przypadków. W badaniu klinicznym sześciu pacjentom z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał IgE lub z dodatnim wynikiem testu skórniego na produkt ponownie, ostrożnie podawano produkt leczniczy Fabrazyme. Podczas tego badania klinicznego produkt był podawany w małej dawce i z mniejszą szybkością infuzji ($1/2$ dawki leczniczej z $1/25$ początkowej standardowo zalecanej szybkości). Jeśli pacjent toleruje produkt leczniczy, dawkę można zwiększyć do osiągnięcia dawki leczniczej wynoszącej 1 mg/kg mc., a w miarę dalszej poprawy tolerancji szybkość podawania można stopniowo zwiększać.

Pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek

U pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek wpływ leczenia produktem leczniczym Fabrazyme na nerki może być ograniczony.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji i badań *in vitro* dotyczących metabolizmu. Biorąc pod uwagę metabolizm agalzydazy beta, nie wydaje się, aby uczestniczyła ona w interakcjach z innymi produktami leczniczymi, w których pośredniczy cytochrom P450.

Produktu leczniczego Fabrazyme nie należy podawać z chlorochiną, amiodaronem, monobenzenem czy gentamycyną z powodu teoretycznego ryzyka zahamowania aktywności wewnątrzkomórkowej α -galaktozydazy A.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania agalzydazy beta u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności należy unikać stosowania produktu leczniczego Fabrazyme w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Agalzydaza beta przenika do mleka ludzkiego. Wpływ agalzydazy beta na noworodki/niemowlęta jest nieznany. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy odstawić produkt leczniczy Fabrazyme, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjalny wpływ produktu leczniczego Fabrazyme na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Fabrazyme wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w dniu jego podania, ponieważ mogą wystąpić zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność, zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego) i omdlenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ponieważ agalzydaza beta (r-h α GAL) jest białkiem rekombinowanym, u pacjentów z niewielką rezydualną aktywnością enzymu lub jej brakiem można spodziewać się pojawienia przeciwciał IgG. U pacjentów z przeciwciałami przeciwko r-h α GAL istnieje większe ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IARs). U niewielkiej liczby pacjentów wystąpiły reakcje przypominające nadwrażliwość wczesną (Typu I) (patrz punkt 4.4).

Do bardzo częstych reakcji niepożądanych należały: dreszcze, gorączka, uczucie zimna, nudności, wymioty, ból głowy i parestezje. U sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje anafilaktoidalne.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych obejmujących 168 pacjentów (154 mężczyzn i 14 kobiet) leczonych produktem leczniczym Fabrazyme podawanym w dawce 1 mg/kg mc. co dwa tygodnie w co najmniej jednej infuzji w okresie do 5 lat zostały wymienione w tabeli poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i konwencją dotyczącą częstości występowania (bardzo często $>1/10$, często $\geq 1/100$ do $<1/10$ i niezbyt często $\geq 1/1000$ do $<1/100$). Wystąpienie działania niepożądanego u pojedynczego pacjenta jest określone jako niezbyt częste, z uwagi na względnie małą liczbę leczonych pacjentów. W poniższej tabeli uwzględniono również działania niepożądane zgłoszone tylko w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, z częstością występowania określoną jako „nieznana” (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Opisane reakcje niepożądane miały przeważnie przebieg łagodny do umiarkowanego:

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem produktem leczniczym Fabrazyme

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	---	zapalenie jamy nosowo-gardłowej	zapalenie błony śluzowej nosa	---
Zaburzenia układu immunologicznego	---	---	---	reakcja anafilaktoidalna
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, parestezje	zawroty głowy, senność, niedoczulica, pieczenie, letarg, omdlenie	przeczulica, drżenie	---
Zaburzenia oka	---	zwiększone łzawienie	swędzenie oczu, przekrwienie oczu	---
Zaburzenia ucha i błędnika	---	szum w uszach, zawroty głowy	obrzęk uszny, ból ucha	---
Zaburzenia serca	---	tachykardia, kołatanie serca, bradykardia	bradykardia zatokowa	---
Zaburzenia naczyniowe	---	nagłe zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, błądność, niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca	obwodowe uczucie zimna	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	---	duszność, przekrwienie nosa, ucisk w gardle, świszczący oddech, kaszel, zaostrenie duszności	skurcz oskrzeli, ból gardła i krtani, wyciek wodnisty z nosa, szybki oddech, przekrwienie górnych dróg oddechowych	niedotlenienie

Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu, dolegliwości żołądkowe, niedoczulica jamy ustnej, biegunka	dyspepsja, dysfagia	---
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	---	świąd, pokrzywka, wysypka, rumień, świąd uogólniony, obrzęk naczyńnioruchowy, obrzęk twarzy, wysypka grudkowo-plamkowa	sinica marmurkowata, wysypka rumieniowata, wysypka ze świądem, odbarwienie skóry, dyskomfort skóry	leukocytoklastyczne zapalenie naczyń
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	---	ból w kończynach, ból mięśni, ból pleców, skurcze mięśni, ból stawów, napięcie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa	ból mięśniowo-szkieletowy	---
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	dreszcze, gorączka, uczucie chłodu	zmęczenie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, uczucie gorąca, obrzęk kończyn, ból, astenia, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, hipertermia	uczucie gorąca i zimna, objawy grypopodobne, ból w miejscu infuzji, reakcje w miejscu infuzji, zakrzepica w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk	---
Badania diagnostyczne	---	---	---	zmniejszone nasycenie krwi tlenem
Dla potrzeb niniejszej tabeli $\geq 1\%$ jest określone jako działania niepożądane występujące u 2 lub więcej pacjentów. Terminologię działań niepożądanych określono według MedDRA.				

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją

W większości przypadków reakcje związane z infuzją występowały w postaci gorączki i dreszczy. Dodatkowo objawy obejmowały łagodne lub umiarkowane uczucie duszności, niedotlenienie (zmniejszone nasycenie krwi tlenem), ucisk w gardle, dyskomfort w klatce piersiowej, napady gorąca, świąd, pokrzywkę, obrzęk twarzy, obrzęk naczyńnioruchowy, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli, przyspieszony oddech, głośny oddech, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, tachykardię, kołatanie serca, ból brzucha, nudności, wymioty, ból związany z infuzją leku, w tym ból kończyn, ból mięśni oraz ból głowy.

Reakcje związane z infuzją opanowano poprzez zmniejszenie szybkości infuzji oraz jednoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów. Przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją występowała u sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów. Częstość występowania tych reakcji malała wraz z upływem czasu. Większość tych reakcji niepożądanych związanych z podawaniem leku można przypisać tworzeniu się

przeciwciał IgG i (lub) aktywacji układu dopełniacza. U niewielkiej liczby pacjentów wykryto przeciwciała IgE (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ograniczone informacje z badań klinicznych sugerują, że profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fabrazyme u dzieci w wieku 5-7 lat, leczonych dawką 0,5 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie jest podobny do pacjentów (w wieku ponad 7 lat) leczonych 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 3 mg/kg mc.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, enzymy. Kod ATC: A16AB04.

Choroba Fabry’ego

Choroba Fabry’ego jest dziedziczną, heterogenną, wieloukładową chorobą progresywną, występującą zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Charakteryzuje się niedoborem α -galaktozydazy. W wyniku zmniejszenia lub braku aktywności α -galaktozydazy dochodzi do zwiększenia stężenia GL-3 i związanej z nim rozpuszczalnej formy lizo-GL-3 w osoczu oraz spichrzenia GL-3 w lizosomach wielu typów komórek, w tym w komórkach śródbłonkowych i mięsaszowych, ostatecznie prowadząc do zagrażającego życiu pogorszenia się stanu klinicznego wskutek powikłań nerkowych, sercowych i mózgowo-naczyniowych.

Mechanizm działania

Uzasadnieniem do stosowania enzymatycznej terapii zastępczej jest przywrócenie aktywności enzymatycznej do poziomu wystarczającego do usunięcia nagromadzonego podłoża w tkankach narządów, w ten sposób zapobiegając, stabilizując lub odwracając postępujące pogarszanie się czynności tych narządów przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian.

Po podaniu dożylnym agalzydaza beta jest szybko usuwana z układu krążenia i wychwytywana przez lizosomy komórek śródbłonka naczyń oraz komórek mięsaszowych, najprawdopodobniej z udziałem receptorów mannozo-6-fosforanowych, mannozowych i receptorów asialoglikoproteinowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Fabrazyme oceniono w dwóch badaniach z udziałem dzieci, w jednym badaniu określającym dawkę, w dwóch badaniach kontrolowanych placebo prowadzonych metodą podwójnego zaślepienia wyniku oraz w jednym,

otwartym badaniu będącym kontynuacją wcześniej prowadzonego badania z udziałem zarówno mężczyzn, jak i kobiet, które opublikowano w literaturze naukowej.

W badaniu określającym dawkę dokonano oceny działania dawek 0,3 mg/kg mc., 1 mg/kg mc. i 3 mg/kg mc. co dwa tygodnie oraz 1 mg/kg mc. i 3 mg/kg mc. co dwa dni. Przy wszystkich dawkach zaobserwowano zmniejszenie GL-3 w nerkach, sercu, skórze i osoczu. Złogi GL-3 w osoczu ulegały zmniejszeniu w zależności od dawki, ale zmniejszenie to było mniej wyraźne podczas podawania dawki 0,3 mg/kg mc. Reakcje związane z infuzją również były zależne od dawki.

W pierwszym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem 58 pacjentów z klasycznym fenotypem choroby Fabry'ego (56 mężczyzn oraz 2 kobiety), produkt leczniczy Fabrazyme okazał się skuteczny w usuwaniu GL-3 ze śródbłónki naczyń nerek po 20 tygodniach leczenia. Usunięcie GL-3 stwierdzono u 69% (20/29) pacjentów leczonych produktem leczniczym Fabrazyme, czego nie stwierdzono u żadnego pacjenta, któremu podawano placebo ($p < 0,001$). Wynik ten został następnie potwierdzony statystycznie istotnym zmniejszeniem złogów GL-3 w nerkach, sercu i skórze ocenianych wspólnie oraz w poszczególnych narządach u pacjentów otrzymujących agalzydazę beta, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo ($p < 0,001$). Ponadto w otwartym badaniu będącym kontynuacją wcześniej prowadzonego badania, po leczeniu agalzydazą beta wykazano utrzymujące się zmniejszenie ilości złogów GL-3 w śródbłónce naczyń nerek. Taki wynik uzyskano u 47 z 49 pacjentów (96%), których stan można było ocenić w 6. miesiącu badania oraz u 8 z 8 pacjentów (100%), których stan można było ocenić na koniec badania (łącznie nie dłużej niż do 5 lat leczenia). Zmniejszenie ilości złogów GL-3 uzyskano również w kilku innych rodzajach komórek nerek. W wyniku zastosowanego leczenia stężenia GL-3 w osoczu szybko osiągnęły wartości prawidłowe, które utrzymywały się przez 5 lat.

U większości pacjentów czynność nerek mierzona wielkością filtracji kłębuszkowej i stężeniem kreatyniny w surowicy oraz białkomoczem pozostała stabilna. Jednak u niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek, wpływ leczenia produktem leczniczym Fabrazyme na czynność nerek był ograniczony.

Pomimo, że nie prowadzono specjalnych badań w celu oceny wpływu produktu na podmiotowe i przedmiotowe objawy neurologiczne, wyniki zastosowania enzymatycznej terapii zastępczej wskazują na możliwość uzyskania u pacjentów zmniejszenia bólu i poprawę jakości życia.

Przeprowadzono inne badanie kliniczne kontrolowane placebo metodą podwójnego zaślepienia wyniku z udziałem 82 pacjentów z klasycznym fenotypem choroby Fabry'ego (72 mężczyzn oraz 10 kobiet), które miało na celu ustalenie, czy produkt leczniczy Fabrazyme zmniejsza częstość występowania chorób nerek, serca i naczyń mózgowych lub zgonu. Wskaźnik zdarzeń klinicznych był znacznie niższy u pacjentów leczonych produktem leczniczym Fabrazyme w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo [zmniejszenie ryzyka = 53%, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent-to-treat*) ($p=0,0577$); zmniejszenie ryzyka = 61% dla populacji według protokołu ($p=0,0341$)]. Podobny wynik uzyskano dla zdarzeń związanych z nerkami, sercem i naczyniami mózgu.

Dwa duże badania obserwacyjne obejmowały grupę pacjentów ($n=89$ do 105), którzy otrzymywali standardową dawkę produktu leczniczego Fabrazyme (1,0 mg/kg co 2 tygodnie) lub zmniejszoną dawkę (0,3-0,5 mg/kg co 2 tygodnie); w tej drugiej grupie podawano następnie agalzydazę alfa (0,2 mg/kg co 2 tygodnie) lub następowała bezpośrednia zmiana na agalzydazę alfa (0,2 mg/kg co 2 tygodnie). Ze względu na obserwacyjny, wielośrodkowy charakter tych badań, oparty na rzeczywistych warunkach klinicznych w różnych ośrodkach klinicznych, istnieją czynniki zakłócające interpretację wyników, w tym wybór pacjentów i przydział grup terapeutycznych oraz inne, dostępne parametry. Ze względu na rzadkość choroby Fabry'ego badane populacje pokrywały się, a grupy terapeutyczne w odpowiednich grupach badanych były małe. Ponadto, większość pacjentów z cięższą postacią choroby, zwłaszcza mężczyźni, pozostawała na standardowej dawce produktu leczniczego Fabrazyme, podczas gdy zmiana leczenia następowała częściej u pacjentów z lżejszą postacią choroby oraz u kobiet. Dlatego należy ostrożnie interpretować porównania między grupami.

W grupie otrzymującej standardową dawkę produktu leczniczego Fabrazyme nie stwierdzono istotnych zmian w czynności serca, nerek lub narządów układu nerwowego ani w objawach związanych z chorobą Fabry'ego. Podobnie, nie obserwowano istotnych zmian w czynności serca ani funkcjach neurologicznych u pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Fabrazyme w zmniejszonej dawce. Jednak u pacjentów leczonych mniejszą dawką obserwowano pogorszenie parametrów nerkowych mierzonych w oparciu o szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) ($p < 0,05$). Roczne spadki wartości eGFR były słabiej wyrażone u pacjentów, u których ponownie zastosowano standardową dawkę produktu leczniczego Fabrazyme. Wyniki te są zgodne z danymi z 10-letniej obserwacji w kanadyjskim rejestrze pacjentów z chorobą Fabry'ego (ang. *Canadian Fabry Disease Initiative Registry*, CFDI).

W badaniach obserwacyjnych zauważono nasilenie objawów związanych z chorobą Fabry'ego (np. ból żołądka i jelit, biegunka) u pacjentów, którzy otrzymali zmniejszone dawki agalzydazy beta.

Dodatkowo, po wprowadzeniu produktu do obrotu uzyskano wyniki z badań pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie produktem leczniczym Fabrazyme od dawki 1 mg/kg stosowanej co 2 tygodnie i otrzymywali stopniowo zmniejszaną dawkę przez dłuższy czas. U niektórych z tych pacjentów obserwowano zwiększenie częstości występowania następujących objawów: ból, parestezje i biegunka; ponadto obserwowano zaburzenia serca, ośrodkowego układu nerwowego i nerek. Te objawy są typowe w przebiegu choroby Fabry'ego.

W analizie przeprowadzonej w ramach rejestru pacjentów z chorobą Fabry'ego (Fabry Registry) częstość występowania (95% przedział ufności) pierwszego ciężkiego zdarzenia klinicznego u pacjentów płci męskiej z klasyczną postacią choroby, leczonych produktem leczniczym Fabrazyme z utrzymującymi się przeciwciałami IgG przeciw agalzydazie beta, wynosiła odpowiednio 43,98 (18,99; 86,66), 48,60 (32,03; 70,70) i 56,07 (30,65; 94,07) na 1000 osobołat, odpowiednio w grupach z niskim, średnim i wysokim maksymalnym mianem przeciwciał. Te zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

Dzieci i młodzież

W jednym otwartym badaniu u dzieci, szesnastu pacjentów z chorobą Fabry'ego (w wieku 8-16 lat; 14 płci męskiej, 2 płci żeńskiej) leczono przez jeden rok dawką 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Zmniejszenie złogów GL-3 w śródbłonku naczyń powierzchniowej warstwy skóry uzyskano u wszystkich pacjentów, u których były one obecne w pomiarze wyjściowym. U dwóch pacjentek występowały niewielkie złogi GL-3 (lub ich nie było) w śródbłonku naczyń powierzchniowej warstwy skóry, co spowodowało, że wniosek ten odnosi się wyłącznie do pacjentów płci męskiej.

W dodatkowym, 5-letnim, otwartym badaniu u dzieci, 31 pacjentów płci męskiej, w wieku od 5 do 18 lat, podzielono losowo, przed wystąpieniem objawów klinicznych dotyczących głównych narządów, i leczono dwoma schematami dawkowania z mniejszymi dawkami agalzydazy beta, 0,5 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie. Wyniki w obu grupach badanych były podobne. Podczas leczenia, u 19/27 pacjentów, którzy ukończyli badanie bez zwiększania dawki, złogi GL-3 w śródbłonku naczyń powierzchniowej warstwy skóry zostały zredukowane do zera lub utrzymane na poziomie zera we wszystkich punktach czasowych po rozpoczęciu leczenia. Obie biopsje nerek, pobrane na początku jak i po 5 latach, zostały wykonane w podgrupie 6 pacjentów: u wszystkich, złogi GL-3 w śródbłonku naczyń nerek zredukowano do zera, natomiast wysoce zmienne efekty zaobserwowano w przypadku złogów GL-3 w podocytach, z ich zmniejszeniem u 3 pacjentów. Dziesięciu (10) pacjentów, zgodnie z protokołem spełniło kryteria zwiększenia dawki, dwóm (2) zwiększono dawkę do zalecanej dawki 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu agalzydazy beta dorosłym pacjentom w dawkach 0,3 mg/kg mc., 1 mg/kg mc. i 3 mg/kg mc. wartości AUC wzrastały bardziej niż proporcjonalnie do dawki z powodu zmniejszonego klirensu, co wskazuje na jego wysycenie. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zależał od dawki i zawierał się w przedziale od 45 do 100 minut.

Po podaniu w infuzji agalzydazy beta dorosłym pacjentom przez w przybliżeniu 300 minut w dawce 1 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, średnie stężenie C_{max} w osoczu wynosiło od 2000 ng/ml do 3500 ng/ml, a wartość AUC_{inf} od 370 $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$ do 780 $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$. Wartość V_{ss} wynosiła od 8,3 l do 40,8 l, klirens osoczowy od 119 ml/min do 345 ml/min, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji od 80 do 120 minut.

Agalzydaza beta jest białkiem i dlatego przypuszcza się, że jest metabolizowana na drodze hydrolizy wiązań peptydowych. Tak, więc nie wydaje się, aby upośledzona czynność wątroby wpływała na farmakokinetykę agalzydazy beta w sposób istotny klinicznie. Uważa się, że eliminacja agalzydazy beta przez nerki jest mniej znaczącą drogą jej usuwania.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę produktu leczniczego Fabrazyme oceniano również w dwóch badaniach z udziałem dzieci. W jednym z tych badań, 15 dzieci, z dostępnymi danymi farmakokinetycznymi, w wieku od 8,5 do 16 lat, o masie ciała od 27,1 do 64,9 kg, leczono dawką 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie. W tej populacji masa ciała nie miała wpływu na klirens (Cl) agalzydazy beta. Początkowy klirens wynosił 77 ml/min przy objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynoszącej 2,6 l; okres półtrwania wynosił 55 min. Po serokonwersji IgG nastąpiło zmniejszenie klirensu do 35 ml/min, zwiększenie V_{ss} do 5,4 l i okresu półtrwania do 240 min. W powiązaniu ze zmianami serokonwersji wystąpiło dwu-, trzykrotne zwiększenie ekspozycji na podstawie AUC i C_{max} . Po zwiększeniu ekspozycji po serokonwersji nie wystąpiły nieoczekiwane problemy dotyczące bezpieczeństwa stosowania. W innym badaniu, 30 dzieci, z dostępnymi danymi farmakokinetycznymi, w wieku od 5 do 18 lat leczono dwoma schematami z mniejszymi dawkami, 0,5 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie, średnia wartość Cl wyniosła odpowiednio 4,6 i 2,3 ml/min/kg mc., średnia wartość V_{ss} wyniosła odpowiednio 0,27 i 0,22 l/kg, a średnia wartość okresu półtrwania w fazie eliminacji wyniosła odpowiednio 88 i 107 minut. Po serokonwersji IgG nie stwierdzono wyraźnej zmiany wartości Cl (odpowiednio: +24% i +6%), podczas gdy wartość V_{ss} była 1,8 i 2,2-krotnie większa, przy niewielkim spadku końcowej wartości C_{max} (odpowiednio: do -34% i -11%) oraz braku zmiany wartości AUC (odpowiednio: -19% i -6%).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym lub wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozwój zarodka/płodu nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań dotyczących innych stadiów rozwoju. Nie podejrzewa się genotoksycznego ani rakotwórczego działania produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

Sodu diwodorofosforan jednowodny (E339)

Disodu fosforan siedmiowodny (E339)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących zgodności, nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi w tej samej infuzji.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Rekonstruowane i rozcieńczone roztwory

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania produktu leczniczego przed użyciem ponosi użytkownik. Rekonstruowany roztwór nie może być przechowywany i należy go natychmiast rozcieńczyć; tylko rozcieńczony roztwór może być przechowywany do 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fabrazyme 35 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Produkt leczniczy Fabrazyme 35 mg jest dostępny w 20 ml fiolkach z przezroczystego szkła typu I. Fiolka zamknięta jest silikonowym korkiem butylowym, aluminiowym kołnierzem zabezpieczającym oraz plastikową zrywalną nakrywką.

Wielkości opakowań: 1, 5 i 10 fiolek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Fabrazyme 5 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Produkt leczniczy Fabrazyme 5 mg jest dostępny w 5 ml fiolkach z przezroczystego szkła typu I. Fiolka zamknięta jest silikonowym korkiem butylowym, aluminiowym kołnierzem zabezpieczającym oraz plastikową zrywalną nakrywką.

Wielkości opakowań: 1, 5 i 10 fiolek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji musi być rekonstruowany w wodzie do wstrzykiwań, a następnie rozcieńczony 0,9% roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań i podany w infuzji dożylniej. Należy wykonywać w warunkach aseptycznych.

Na podstawie masy ciała pacjenta należy określić liczbę fiolek potrzebnych do rekonstrukcji produktu, a następnie należy wyjąć je z lodówki, aby osiągnęły temperaturę pokojową (około 30 minut). Każda fiołka produktu leczniczego Fabrazyme przeznaczona jest do jednorazowego użytku.

Rekonstrukcja

Fabrazyme 35 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każdą fiolkę produktu leczniczego Fabrazyme 35 mg należy rekonstruować w 7,2 ml wody do wstrzykiwań. Należy unikać gwałtownego wstrzykiwania wody do fiołki z proszkiem oraz spienienia roztworu. W tym celu do fiołki należy dodawać pojedynczymi kroplami wodę do wstrzykiwań, a nie bezpośrednio na liofilizat. Każdą fiolkę należy delikatnie okręcać i przechylać. Fiolki nie należy odwracać, wirować ani wstrząsać.

Fabrazyme 5 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każdą fiolkę produktu leczniczego Fabrazyme 5 mg należy rekonstruować w 1,1 ml wody do wstrzykiwań. Należy unikać gwałtownego wstrzykiwania wody do fiolki z proszkiem oraz spienienia roztworu. W tym celu do fiolki należy dodawać pojedynczymi kroplami wodę do wstrzykiwań, a nie bezpośrednio na liofilizat. Każdą fiolkę należy delikatnie okręcać i przechylać. Fiolki nie należy odwracać, wirować ani wstrząsać.

Rekonstruowany roztwór zawiera 5 mg agalzydazy beta w 1 ml i jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem o pH około 7,0. Przed rozcieńczaniem rekonstruowanego roztworu, należy sprawdzić w każdej fiołce, czy nie zawiera on jakichkolwiek cząstek stałych lub czy nie zmienił barwy. Nie należy używać roztworu, jeśli zauważy się obecność cząstek stałych w roztworze lub zmianę zabarwienia roztworu.

Po rekonstrukcji zaleca się natychmiastowe rozcieńczenie roztworu w celu zminimalizowania tworzenia się cząstek stałych w miarę upływu czasu.

Rozcieńczanie

Fabrazyme 35 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Przed dodaniem rekonstruowanego produktu leczniczego Fabrazyme w objętości koniecznej do uzyskania dawki dla pacjenta, zaleca się usunięcie równoważnej objętości 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań z worka do infuzji.

Należy usunąć powietrze z worka do infuzji, aby zminimalizować powierzchnię oddziaływania powietrza i płynu.

Z każdej fiolki należy powoli pobrać 7 ml (równowartość 35 mg) rekonstruowanego roztworu do uzyskania całkowitej objętości koniecznej do otrzymania dawki dla pacjenta. Nie należy używać igieł z filtrem i należy unikać tworzenia się piany.

Następnie należy powoli wstrzyknąć rekonstruowany roztwór bezpośrednio do 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (nie do ewentualnej przestrzeni powietrznej), do uzyskania końcowego stężenia w zakresie od 0,05 mg/ml do 0,7 mg/ml. Łączną objętość 0,9% roztworu chlorku sodu do infuzji (od 50 do 500 ml) należy określić na podstawie indywidualnej dawki. W przypadku dawek mniejszych niż 35 mg należy stosować minimum 50 ml, w przypadku dawek od 35 mg do 70 mg należy stosować minimum 100 ml, w przypadku dawek od 70 mg do 100 mg należy stosować minimum 250 ml, a w przypadku dawek przekraczających 100 mg należy stosować tylko 500 ml. Worek do infuzji należy delikatnie odwrócić lub masować, aby wymieszać rozcieńczony roztwór. Nie należy wstrząsać ani poruszać nadmiernie workiem do infuzji.

Fabrazyme 5 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Przed dodaniem rekonstruowanego produktu leczniczego Fabrazyme w objętości koniecznej do uzyskania dawki dla pacjenta, zaleca się usunięcie równoważnej objętości 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań z worka do infuzji.

Należy usunąć powietrze z worka do infuzji, aby zminimalizować powierzchnię oddziaływania powietrza i płynu.

Z każdej fiolki należy powoli pobrać 1 ml (równowartość 5 mg) rekonstruowanego roztworu do uzyskania całkowitej objętości koniecznej do otrzymania dawki dla pacjenta. Nie należy używać igieł z filtrem i należy unikać tworzenia się piany.

Następnie należy powoli wstrzyknąć rekonstruowany roztwór bezpośrednio do 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (nie do ewentualnej przestrzeni powietrznej), do uzyskania końcowego stężenia w zakresie od 0,05 mg/ml do 0,7 mg/ml. Łączną objętość 0,9% roztworu chlorku sodu do

infuzji (od 50 do 500 ml) należy określić na podstawie indywidualnej dawki. W przypadku dawek mniejszych niż 35 mg należy stosować minimum 50 ml, w przypadku dawek od 35 mg do 70 mg należy stosować minimum 100 ml, w przypadku dawek od 70 mg do 100 mg należy stosować minimum 250 ml, a w przypadku dawek przekraczających 100 mg należy stosować tylko 500 ml. Worek do infuzji należy delikatnie odwrócić lub masować, aby wymieszać rozcieńczony roztwór. Nie należy wstrząsać ani poruszać nadmiernie workiem do infuzji.

Podawanie

Zaleca się podawanie rozcieńczonego roztworu przez wbudowany filtr 0,2 µm o małej zdolności wiązania białek, aby usunąć wszystkie cząsteczki białkowe które nie powodują jakiegokolwiek utraty aktywności agalazydazy beta. Początkowa szybkość infuzji (iv.) nie może przekraczać 0,25 mg/min (15 mg/godz.). Szybkość infuzji można zmniejszyć w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją.

Po ustaleniu tolerancji pacjenta, szybkość podawania można zwiększać w zakresie od 0,05 do 0,083 mg/min (zakres od 3 do 5 mg/godz.) podczas każdej kolejnej infuzji. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z klasyczną postacią choroby, szybkość infuzji zwiększano stopniowo, aż do osiągnięcia minimalnego czasu infuzji wynoszącego 2 godziny. Osiągnięto go po podaniu 8 początkowych infuzji z szybkością 0,25 mg/min (15 mg/godz.), bez żadnych IARs, zmiany szybkości infuzji lub przerywania infuzji. Dalsze skrócenie czasu infuzji do 1,5 godziny było możliwe u pacjentów, u których nie wystąpiły nowe IARs podczas ostatnich 10 infuzji lub nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych podczas ostatnich 5 infuzji. Każdy wzrost szybkości o 0,083 mg/min (~5 mg/godz.) był utrzymywany przez 3 kolejne infuzje, bez żadnych nowych IARs, zmiany szybkości infuzji lub przerywania infuzji przed kolejnym zwiększeniem szybkości infuzji.

U pacjentów o masie ciała <30 kg, maksymalna szybkość infuzji powinna wynosić 0,25 mg/min (15 mg/godz.).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 sierpnia 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 lipca 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03/2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.