

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fabrazyme, 35 mg. poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon Fabrazyme bevat nominaal 35 mg agalsidase bèta. Na reconstitutie met 7,2 ml water voor injecties bevat elke flacon Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalsidase bèta. De gereconstitueerde oplossing moet verder worden verdund (zie sectie 6.6).

Agalsidase bèta is een recombinante vorm van humaan  $\alpha$ -galactosidase en wordt geproduceerd door middel van recombinant DNA-technologie in Chinese Hamster Ovarium cellen. Zowel de aminozuurvolgorde van de recombinante vorm als de nucleotide volgorde die daarvoor codeert, zijn identiek aan de natuurlijke vorm van  $\alpha$ -galactosidase.

Voor hulpstoffen, zie sectie 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Fabrazyme is geïndiceerd voor langdurige enzym-substitutie therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (tekort aan  $\alpha$ -galactosidase A).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Een behandeling met Fabrazyme moet onder toezicht staan van een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry of andere aangeboren stofwisselingsziekten.

De aanbevolen dosis Fabrazyme is 1 mg/kg lichaamsgewicht om de 2 weken toegevend als intraveneuze infusie. Voor nadere aanwijzingen, zie sectie 6.6.

Aanvankelijk mag de infusiesnelheid niet hoger zijn dan 0,25 mg/min (15 mg/uur) om de kans op het optreden van infusiegerelateerde bijwerkingen zo klein mogelijk te maken. Nadat de tolerantie bij de patiënt is vastgesteld, mag de infusiesnelheid bij opeenvolgende infusies geleidelijk worden verhoogd.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met patiënten met leverinsufficiëntie.

De veiligheid en werkzaamheid van Fabrazyme bij kinderen jonger dan 16 jaar en patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld en voor dergelijke patiënten kan momenteel geen dosering worden aanbevolen.

### 4.3 Contra-indicaties

Levensbedreigende overgevoeligheid (anafylactische reactie) tegen de werkzame stof of een van de hulpstoffen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Naar verwachting zullen bij bijna alle patiënten bij de geadviseerde aanvangsdosis IgG-antilichamen tegen agalsidase bèta ontstaan, meestal binnen 3 maanden na aanvang van de behandeling. Na een behandeling van maximaal twee jaar vertoonden 63% van de patiënten bij wie het bestaan van antilichamen was aangetoond, een significante afname van de antilichaamtiter. Bij de overige patiënten (37%) nam de antilichaamtiter na een zekere tijd niet verder af.

Bij een beperkt aantal patiënten zijn IgE-antilichamen aangetoond. Bij twee van deze patiënten heeft daarna zonder gevolgen provocatie met Fabrazyme plaatsgehad en is de behandeling voortgezet.

Bij patiënten met antilichamen tegen agalsidase bèta bestaat er een grotere kans op infusiegerelateerde bijwerkingen, waarbij een dergelijke bijwerking is gedefinieerd als elke infusiegerelateerde bijwerking die optreedt tijdens de infusie of vóór het einde van de dag waarop een infusie heeft plaatsgevonden. (Zie sectie 4.8.). Dergelijke patiënten dienen voorzichtig te worden behandeld wanneer opnieuw agalsidase bèta aan hen wordt toegediend.

Aanvankelijk ondervond ongeveer de helft van de patiënten infusiegerelateerde bijwerkingen (zie sectie 4.8). Tijdens het fase-3-onderzoek en het daarbij behorende vervolgonderzoek zijn infusiegerelateerde bijwerkingen behandeld door de infusiesnelheid te verlagen en de patiënten vooraf met antihistamines, paracetamol, ibuprofen en/of corticosteroiden te behandelen.

Zoals bij elk intraveneus eiwitproduct kunnen overgevoeligheidsreacties optreden.

De patiënten die bij behandeling met agalsidase bèta tijdens klinische onderzoeken lichte of matige overgevoeligheidsreacties ondervonden, zijn met de behandeling doorgegaan na verlaging van de infusiesnelheid (~ 0,15 mg/min; 10 mg/uur) en een voorbehandeling met antihistamines, paracetamol, ibuprofen en/of corticosteroiden.

Een klein aantal patiënten heeft bijwerkingen ondervonden die wijzen op type I overgevoeligheid. Als ernstige allergische of anafylactische reacties optreden, moet onmiddellijke stopzetting van de toediening van Fabrazyme worden overwogen en moet met een gepaste behandeling worden begonnen. De huidige medische standaarden voor een noodbehandeling dienen in acht te worden genomen.

Het effect van een behandeling met Fabrazyme op de nieren is mogelijk beperkt bij patiënten met vergevorderde nierziekte.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de potentiële effecten van Fabrazyme op verminderde vruchtbaarheid te beoordelen.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen in-vitro-metabolisme-onderzoeken uitgevoerd. Gezien de wijze waarop agalsidase bèta wordt gemetaboliseerd, is het onwaarschijnlijk dat door cytochroom-P450 gemedieerde geneesmiddeleninteracties zullen plaatsvinden.

Fabrazyme mag niet worden toegediend samen met chloroquine, amiodaron, benoquine of gentamicine vanwege een theoretische kans op een inhibitie van intracellulaire activiteit van  $\alpha$ -galactosidase.

### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van agalsidase bèta bij zwangere vrouwen.

Proefdieronderzoek wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de ontwikkeling van het embryo/de foetus (zie sectie 5.3).

Fabrazyme mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Mogelijk wordt agalsidase bèta in de moedermelk uitgescheiden. Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over effecten in pasgeborenen die via moedermelk aan agalsidase bèta zijn blootgesteld, wordt aanbevolen tijdens gebruik van Fabrazyme geen borstvoeding te geven.

### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die in verband met Fabrazyme toegediend met een dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht zijn gemeld bij in totaal 58 patiënten die maximaal 12 maanden zijn behandeld, staan beschreven in de onderstaande tabel per orgaancategorie en frequentie (zeer vaak: > 10%, vaak: 5-10%). De bijwerkingen waren meestal licht tot matig van aard.

Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak: Vaak:	Hoofdpijn, tremor Paresthesie, duizeligheid, slaperigheid
Oogaandoeningen	Vaak:	Afwijkende visus, afwijkende traanafscheiding
Hartaandoeningen	vaak:	Tachycardie, bradycardie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak: Vaak:	Hypertensie Roodheid in het gezicht, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- mediastinumaandoeningen	Zeer vaak: Vaak:	Rhinitis, dyspnoea Bronchospasmen, beklemd gevoel op de keel
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak: Vaak:	Misselijkheid, braken Buikpijn
Huid-en onderhuidaandoeningen	Vaak:	Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak: Vaak:	Myalgie, pijn aan de extremiteiten Rugpijn, pijn in het been
Nier- en urinewegen-aandoeningen	Vaak:	Albuminurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak: Vaak:	Rillingen, gewaarwording van veranderde temperatuur, koorts, oedeem van de extremiteiten Pijn op de borst, vermoeidheid, pijn, asthenie, malaise

Aanvankelijk ondervond ongeveer de helft van de patiënten infusiegerelateerde bijwerkingen. Deze bijwerkingen bestonden voornamelijk uit koorts/koude rillingen. Overige symptomen bestonden uit lichte tot matige dyspneu, een beklemmend gevoel op de keel, benauwdheid op de borst, roodheid van het gezicht, pruritus, urticaria, oedeem van het gezicht, angioneurotisch oedeem, rhinitis, bronchoconstrictie, tachypneu en/of piepende en hijgende ademhaling, een matig hoge bloeddruk, lage bloeddruk, tachycardie en hartkloppingen, buikpijn, misselijkheid en braken, infusiegerelateerde pijn, waaronder pijn aan de extremiteiten, myalgie en hoofdpijn.

De infusiegerelateerde bijwerkingen werden behandeld door verlaging van de infusiesnelheid gecombineerd met de toediening van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), antihistamines en/of corticosteroiden. Na maximaal 2 jaar ondervond minder dan 37% van de patiënten infusiegerelateerde bijwerkingen. De meeste van deze bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan de vorming van IgG-antilichamen en/of complementactivering. Bij een beperkt aantal patiënten zijn IgE-antilichamen aangetoond. Bij twee van deze patiënten heeft daarna zonder gevolgen provocatie met Fabrazyme plaatsgehad en is de behandeling voortgezet.

### 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. In klinische studies zijn doses van maximaal 3 mg/kg lichaamsgewicht gebruikt.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Product voor spijsverteringskanaal en stofwisseling - Enzymen, ATC-code: A16AB04 agalsidase bèta.

De ziekte van Fabry is een erfelijke, heterogene en multisystemische lysosomale stapelingsziekte die zowel mannen als vrouwen treft. De ziekte wordt gekenmerkt door een tekort aan  $\alpha$ -galactosidase. Verminderde of afwezige activiteit van  $\alpha$ -galactosidase leidt tot ophoping van GL-3 in veel celtypen waaronder endotheel- en parenchymcellen, wat uiteindelijk leidt tot een levensbedreigende klinische verslechtering als gevolg van nier-, hart- en cerebrovasculaire complicaties. Met behulp van enzym-substitutie therapie zal de enzymactiviteit zo ver hersteld worden dat het ophopende substraat in de orgaanweefsels wordt geklaard; hierdoor wordt de progressieve achteruitgang van de functie van deze organen voorkomen, gestabiliseerd of teruggedrongen voordat er onherstelbare schade optreedt.

Na intraveneuze infusie wordt agalsidase bèta snel uit de circulatie afgevoerd en door de lysosomen van de vasculaire endotheelcellen en van de parenchymcellen opgenomen, waarschijnlijk via de receptoren voor mannose-6-fosfaat, mannose en asialoglycoproteïne.

De werkzaamheid en de veiligheid van Fabrazyme werd beoordeeld in één doseringsonderzoek en twee dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten. Bij het onderzoek voor het vaststellen van de juiste dosering werden de effecten van 0,3; 1,0 en 3,0 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal in de twee weken en van 1,0 en 3,0 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal in de twee dagen beoordeeld. Bij alle doses was een verlaging van het GL-3-niveau waargenomen in de nieren, het hart, de huid en het plasma. Klaring van GL-3 uit het plasma vond plaats op een dosisafhankelijke wijze, maar was minder consistent bij een dosis van 0,3 mg/kg lichaamsgewicht. Bovendien waren infusiegerelateerde bijwerkingen dosisafhankelijk.

Bij het eerste placebogecontroleerde klinische onderzoek was Fabrazyme effectief in het klaren van GL-3 uit het vasculair endotheel van de nieren, na een behandeling van 20 weken. Deze klaring werd bereikt bij 69% (20/29) van de met Fabrazyme behandelde patiënten, maar bij geen van de placebopatiënten ( $p < 0,001$ ). Deze bevinding werd verder ondersteund door een statistisch significante afname van GL-3-stapeling in de nieren, het hart en de huid als totaal en in de organen afzonderlijk bij patiënten die met agalsidase bèta waren behandeld vergeleken met placebopatiënten ( $p < 0,001$ ).

Deze resultaten zijn bevestigd door een tussentijdse analyse van een open-label vervolgonderzoek volgend op het placebogecontroleerd onderzoek. Tijdens dit vervolgonderzoek werd, gedurende een aanvullende periode van 18 maanden, Fabrazyme toegediend aan de patiënten van beide gerandomiseerde groepen. Bij 98% van de 48 patiënten waarover informatie beschikbaar is, is GL-3-klaring uit het vasculair endotheel van de nieren bereikt.

De gemiddelde nierfunctie, beoordeeld aan de hand van de glomerulaire filtratiesnelheid en de serumcreatinineconcentraties, is stabiel gebleven tijdens een behandeling van twee jaar met agalsidase bèta.

Hoewel gedurende de eerste zes maanden een verbetering in de pijnscore is waargenomen, gebeurde dit zowel bij de placebogroep als bij de groep die was behandeld met het werkzame bestanddeel. Gedurende een behandelingsperiode tot twee jaar trad er een numerieke maar geen statistisch significante verbetering op in de scores voor de kwaliteit van leven. Daarom kunnen er momenteel geen conclusies over de invloed van enzym-substitutie therapie op pijn en de kwaliteit van leven worden getrokken. Er zijn geen systematische onderzoeken uitgevoerd om de invloed van substitutie therapie op de neurologische tekenen en symptomen van de ziekte te beoordelen.

Het GL-3 niveau in plasma normaliseerde snel bij behandeling.

Er werd een ander dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 82 patiënten uitgevoerd om vast te stellen of Fabrazyme de mate van het optreden van een nier-, hart- of cerebrovasculaire aandoening of overlijden, reduceert. De mate van klinische gebeurtenissen was aanzienlijk lager bij de met Fabrazyme behandelde patiënten, vergeleken met de placebobehandelde patiënten (risicovermindering = 53% intent-to-treat populatie ( $p = 0,0577$ ); risicovermindering = 61% per-protocol populatie ( $p = 0,0341$ ). Dit resultaat was consistent voor nier-, hart- en cerebrovasculaire gebeurtenissen.

De resultaten van deze onderzoeken wijzen erop dat een Fabrazyme behandeling met een dosis van 1 mg per kg lichaamsgewicht om de twee weken klinisch baat biedt op de belangrijkste klinische uitkomsten bij patiënten met een vroeg en met een gevorderd stadium van de ziekte van Fabry. Omdat deze ziekte langzaam voortschrijdend is, kan een vroege detectie en behandeling essentieel zijn om het beste effect te verkrijgen.

### 5.2 Farmacokinetische gegevens

Na intraveneuze toediening van agalsidase bèta met doses van 0,3 mg, 1 mg en 3 mg/kg lichaamsgewicht nam de AUC-waarden ten opzichte van de dosis meer dan evenredig toe als gevolg van een verminderde klaring, wat wijst op een verzadigde klaring. De eliminatiehalfwaardetijd was dosisafhankelijk en varieerde van 45 tot 100 minuten.

Na intraveneuze toediening van agalsidase bèta met een infusietijd van ca. 300 minuten en met een dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht elke veertien dagen varieerden de gemiddelde maximale plasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) van 2000 tot 3500 ng/ml, terwijl de  $AUC_{0-12}$  varieerde van 370 tot 780  $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ .  $V_{ss}$  varieerde van 0,12 tot 0,57 l/kg, de plasmaklaring varieerde van 1,7 tot 4,9 ml/min/kg en de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd varieerde van 80 tot 120 minuten.

Agalsidase bèta is een eiwit en wordt naar verwachting metabolisch afgebroken door middel van hydrolyse van peptiden. Daarom wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie in een klinisch significante mate invloed zal hebben op de farmacokinetiek van agalsidase bèta. Eliminatie van agalsidase bèta via de nieren wordt gezien als een klaringsweg van ondergeschikt belang.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit preklinische gegevens blijkt geen bijzonder risico voor mensen op basis van onderzoeken naar de veiligheid van het geneesmiddel, de toxiciteit van enkelvoudige doses, de toxiciteit na herhaalde toediening en de embryonale/foetale toxiciteit. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd aangaande andere ontwikkelingsstadia. Kans op genotoxische en carcinogene effecten wordt niet verwacht.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol  
Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat  
Dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar verenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet samen met andere geneesmiddelen in dezelfde infusie worden gemengd.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast).

#### Gereconstitueerde en verdunde oplossingen

Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslag tijdens gebruik en condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en daarbij mag een periode van 24 uur bij 2 °C – 8 °C niet worden overschreden.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fabrazyme 35 mg wordt geleverd in doorzichtige 20 ml-flacons van type I-glas. De sluiting bestaat uit een stop van gesiliconiseerd butylrubber en een aluminium afsluiter met een plastic flip-off kapje.

Verpakkingsgrootten: 1, 5 en 10 flacons per doos.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### 6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Het poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie moet met water voor injecties worden gereconstitueerd, verdund met 0,9% natriumchlorideoplossing voor intraveneuze infusie en moet vervolgens door middel van intraveneuze infusie worden toegediend.

Bepaal het aantal flacons dat moet worden gereconstitueerd op basis van het gewicht van de individuele patiënt, en haal het benodigde aantal flacons uit de koelkast om ze op kamertemperatuur te laten komen.

Elke flacon Fabrazyme is slechts voor eenmalig gebruik.

#### Pas een aseptische methode toe.

#### **Reconstitutie**

Reconstitueer elke flacon Fabrazyme 35 mg met 7,2 ml water voor injecties; voorkom dat water voor injecties met kracht op het poeder terechtkomt en voorkom door voorzichtig mengen dat de oplossing gaat schuimen. Het gereconstitueerde volume is 7,4 ml, dat 5mg enzym/ml bevat, en ziet eruit als een heldere, kleurloze oplossing. De pH van de gereconstitueerde oplossing is ongeveer 7,0.

Inspecteer vóór verdere verdunding de gereconstitueerde oplossing in elke flacon visueel op vaste deeltjes en verkleuring. Gebruik geen flacons die vaste deeltjes of verkleuring vertonen. Het verdient aanbeveling de flacons na reconstitutie onmiddellijk te verdunnen. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### **Verdunding**

De gereconstitueerde oplossing bevat 5 mg agalsidase bèta per ml. Neem 7,0 ml (gelijk aan 35 mg) van de gereconstitueerde oplossing op uit elke flacon en voeg de opgenomen volumes samen. Verdun vervolgens de samengevoegde volumes met 0,9% natriumchlorideoplossing voor intraveneuze infusie tot een aanbevolen eindvolume van 500 ml. Meng de infusievloeistof voorzichtig.

#### **Toediening**

Aanvankelijk mag de infusiesnelheid niet hoger zijn dan 0,25 mg/min (15 mg/uur) om de kans op het optreden van infusiegerelateerde bijwerkingen zo klein mogelijk te maken. Nadat de tolerantie in de patiënt is vastgesteld, mag de infusiesnelheid bij opeenvolgende infusies geleidelijk worden verhoogd.

### 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

### 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/188/001-003

### 9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

3 augustus 2001

### 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01.08.2005