

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche Fabrazyme enthält einen Sollgehalt von 35 mg Agalsidase Beta. Nach der Zubereitung mit 7,2 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) Agalsidase Beta. Die erhaltene Lösung muss weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche Fabrazyme enthält einen Sollgehalt von 5 mg Agalsidase Beta. Nach der Zubereitung mit 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche Fabrazyme 5 mg/ml Agalsidase Beta. Die erhaltene Lösung muss weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Agalsidase Beta ist eine rekombinante Form der humanen α -Galaktosidase A, die mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellkulturen der Eierstöcke des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Die Aminosäuresequenz der rekombinanten Form und die für die Codierung erforderliche Nukleotidsequenz sind mit der natürlichen Form der α -Galaktosidase A identisch.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fabrazyme ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt.

Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Fabrazyme muss von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung mit der Versorgung von Patienten mit Morbus Fabry oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Fabrazyme liegt bei 1 mg/kg Körpergewicht bei Anwendung einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion.

In klinischen Studien wurden Dosierungsschemata mit niedrigeren Dosierungen angewendet. In einer dieser Studien, die mit männlichen Erwachsenen durchgeführt wur-

de, ließ sich, nach einer initialen Dosis von 1,0 mg/kg alle 2 Wochen für einen Zeitraum von 6 Monaten, bei einigen Patienten die GL-3-Clearance in bestimmten Zelltypen mit 0,3 mg/kg alle 2 Wochen möglicherweise aufrechterhalten; die langfristige klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist jedoch nicht geklärt (siehe Abschnitt 5.1).

Die initiale Infusionsrate sollte nicht mehr als 0,25 mg/min (15 mg/Stunde) betragen, um das potenzielle Auftreten infusionsbedingter Reaktionen zu minimieren. Ist die Verträglichkeit bei einem Patienten gesichert, kann die Infusionsrate bei den nachfolgenden Infusionen schrittweise erhöht werden.

Die Infusion im häuslichen Umfeld kann bei Patienten, die eine gute Verträglichkeit der Fabrazyme-Infusionen zeigen, in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung über eine Heiminfusion darf nur nach Evaluierung und Empfehlung durch den behandelnden Arzt getroffen werden. Bei Nebenwirkungen während der Heiminfusion muss die **Infusion sofort abgebrochen** und eine medizinische Fachkraft zu Rate gezogen werden. Weitere Infusionen sollten u. U. in einem klinischen Umfeld erfolgen. Dosierung und Infusionsrate sollten bei der Heiminfusion nicht bzw. nur unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal verändert werden.

Spezielle Populationen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Für Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Studien an Patienten mit Leberinsuffizienz wurden nicht durchgeführt.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fabrazyme bei Patienten über 65 Jahre wurde noch nicht belegt. Daher kann zurzeit für diese Patienten kein Dosisschema empfohlen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fabrazyme bei Kindern im Alter von 0 bis 7 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung für Kinder von 5 bis 7 Jahren kann jedoch nicht gegeben werden. Es liegen keine Daten für Kinder zwischen 0 und 4 Jahren vor.

Bei Kindern im Alter von 8–16 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immunogenität

Da es sich bei der Agalsidase Beta (r - α GAL) um ein rekombinantes Protein

handelt, ist bei Patienten mit geringer oder keiner enzymatischen Restaktivität von einer IgG-Antikörperentwicklung auszugehen. Die Mehrzahl der Patienten entwickelten IgG-Antikörper gegen r - α GAL, typischerweise innerhalb von 3 Monaten nach der ersten Infusion von Fabrazyme. Im Laufe der Zeit ergab sich bei der Mehrzahl der seropositiven Patienten in klinischen Untersuchungen entweder ein Rückgang des Titers (bezogen auf eine ≥ 4 -fache Verringerung des Titers des Spitzenwertes bis zur letzten Messung) (40% der Patienten) oder eine Tolerierung (keine nachweisbaren Antikörper, bestätigt durch 2 aufeinanderfolgende Radioimmunpräzipitationstests (RIP-Tests)) (14% der Patienten), oder die Patienten entwickelten ein Plateau (35% der Patienten).

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten mit Antikörpern gegen r - α GAL ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens infusionsbedingter Reaktionen erhöht. Infusionsbedingte Reaktionen sind alle am Tag der Infusion auftretende, damit zusammenhängende Nebenwirkungen. Diese Patienten müssen bei einer erneuten Anwendung von Agalsidase Beta mit besonderer Vorsicht behandelt werden (vgl. Abschnitt 4.8). Der Antikörperstatus ist regelmäßig zu überwachen.

In klinischen Studien trat bei siebenundsechzig Prozent (67%) der Patienten mindestens eine infusionsbedingte Reaktion auf (vgl. Abschnitt 4.8). Die Häufigkeit der infusionsbedingten Reaktionen war im Laufe der Zeit rückläufig. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Agalsidase Beta in klinischen Studien leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen auftraten, haben die Therapie nach einer Verringerung der Infusionsrate ($\sim 0,15$ mg/min; 10 mg/Std.) und/oder nach Vorbehandlung mit Antihistaminika, Paracetamol, Ibuprofen und/oder Kortikosteroiden fortgesetzt.

Überempfindlichkeit

Wie bei jedem intravenösen Protein-Arzneimittel sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich.

Bei einer kleinen Anzahl Patienten sind Reaktionen aufgetreten, die auf Überempfindlichkeit vom Soforttyp (Typ I) schließen lassen. Bei Auftreten schwerer allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen muss die Verabreichung von Fabrazyme sofort abgesetzt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Dabei sind die aktuellen medizinischen Standards für eine Notfallbehandlung zu beachten. Fabrazyme wurde allen 6 Patienten, die positiv auf IgE-Antikörper getestet wurden oder bei denen der Hauttest auf Fabrazyme positiv war, im Rahmen einer klinischen Studie vorsichtig erneut verabreicht. In dieser Studie erfolgte die erste Rechallenge-Verabreichung in einer niedrigen Dosis und mit einer niedrigen Infusionsrate ($1/2$ der therapeutischen Dosis bei $1/25$ der anfänglich empfohlenen Standardrate). Wenn ein Patient die Infusion toleriert, kann die Dosis erhöht werden, um die therapeutische Dosis von 1 mg/kg zu erreichen, und die Infusionsrate kann durch langsame Titration nach oben, je nach Verträglichkeit, erhöht werden.

Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung

Die Wirkung der Behandlung mit Fabrazyme auf die Nierenfunktion kann bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenschädigung eingeschränkt sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wurden keine Stoffwechselstudien *in vitro* durchgeführt. Aufgrund seiner Verstoffwechslung sind für Agalsidase Beta Cytochrom P450 vermittelte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich.

Da theoretisch das Risiko einer Hemmung der intrazellulären α -Galaktosidase-A-Aktivität besteht, sollte Fabrazyme nicht zusammen mit Chloroquin, Amiodaron, Benzoquin oder Gentamicin verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Agalsidase Beta bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien weisen keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen in Hinsicht auf die embryonale/fetale Entwicklung nach (siehe Abschnitt 5.3).

Fabrazyme darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Agalsidase Beta könnte in die Muttermilch übergehen. Da es keine Daten über die Wirkungen auf Neugeborene gibt, die über die Muttermilch Agalsidase Beta aufnehmen, wird empfohlen, während der Anwendung von Fabrazyme nicht zu stillen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der möglichen Wirkungen von Fabrazyme auf die Fertilität durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fabrazyme kann am Tag der Verabreichung geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da Benommenheit, Somnolenz, Vertigo und Synkopen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Da es sich bei der Agalsidase Beta (r-h α GAL) um ein rekombinantes Protein handelt, ist bei Patienten mit geringer oder keiner enzymatischen Restaktivität von der Entwicklung von IgG-Antikörpern auszugehen. Bei Patienten mit Antikörpern gegen r-h α GAL besteht eine größere Wahrscheinlichkeit von infusionsbedingten Reaktionen (IARs). Bei wenigen Patienten wurden Reaktionen festgestellt, die auf eine allergische Sofortreaktion (Typ I) schließen lassen (siehe Abschnitt 4.4).

Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen gehören Schüttelfrost, Fieber, Kältegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Parästhesie. Siebenundsechzig Prozent (67 %) der Patienten hatten zumindest eine infusionsbedingte Reaktion. Nach Einführung des Arzneimittels wurden anaphylaktoide Reaktionen berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Fabrazyme aus klinischen Studien bei insgesamt 168 Patienten (154 Männer und 14 Frauen) berichtet wurden, die mindestens eine Infusion Fabrazyme mit einer Dosis von 1 mg/kg maximal 5 Jahre lang, einmal alle zwei Wochen, erhalten haben, sind in der folgenden Tabelle nach Organsystemklasse und Häufigkeit (sehr häufig $\geq 1/10$, häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ und gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) aufgeführt. Das Auftreten einer Nebenwirkung bei einem einzigen Patienten ist angesichts der relativ kleinen Zahl der behandelten Patienten als gelegentlich definiert. Die ausschließlich im Verlauf des Post-Marketing-Zeitraums berichteten Nebenwirkungen werden ebenso in der unten stehenden Tabelle in einer als Häufigkeit „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) eingestuft Kategorie aufgeführt. Die Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Siehe Tabelle.

Inzidenz von Nebenwirkungen bei Behandlung mit Fabrazyme

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und Infestationen	–	Nasopharyngitis	Rhinitis	–
Erkrankungen des Immunsystems	–	–	–	Anaphylaktoide Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Parästhesie	Benommenheit, Somnolenz, Hypoästhesie, brennendes Gefühl, Lethargie, Synkope	Hyperästhesie, Tremor	–
Augenerkrankungen	–	Verstärkte Tränenbildung	Augenpruritus, okulare Hyperämie	–
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	–	Tinnitus, Vertigo	Aurikularschwellung, Ohrenscherzen	–
Herzkrankungen	–	Tachykardie, Herzklopfen, Bradykardie	Sinusbradykardie	–
Gefäßerkrankungen	–	Rötung des Gesichts, Hypertonie, Blässe, Hypotonie, Hitzewallungen	Peripheres Kältegefühl	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	–	Dyspnoe, verstopfte Nase, Engegefühl im Hals, pfeifender Husten, verstärkte Dyspnoe	Bronchospasmus, Pharyngolaryngealschmerzen, Rhinorrhö, Tachypnoe, Verengung der oberen Atemwege	Hypoxie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen, Schmerzen im oberen Bauchraum, Bauchbeschwerden, Magenbeschwerden, orale Hypoästhesie, Durchfall	Dyspepsie, Dysphagie	–

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	–	Pruritus, Nesselsucht, Ausschlag, Erythem, generalisierter Pruritus, angioneurotisches Ödem, Gesichtsschwellung, makulopapulärer Ausschlag	Levido reticularis, erythematöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag, Pigmentierungsstörung der Haut, Hautbeschwerden	Leukozytoklastische Vaskulitis
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	–	Gliederschmerzen, Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Arthralgie, Muskelanspannungen, Skelettmuskelseifheit	Skelettmuskelschmerzen	–
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schüttelfrost, Fieber, Kältegefühl	Müdigkeit, Brustbeschwerden, Hitzegefühl, Ödem der Gliedmaßen, Schmerzen, Asthenie, Brustschmerzen, Gesichtsoedem, Hyperthermie	Hitze- und Kältegefühl, grippeähnliche Erkrankungen, Schmerzen am Verabreichungsort, Reaktionen am Verabreichungsort, Thrombose am Verabreichungsort, Unwohlsein, Ödem	–
Untersuchungen	–	–	–	Verminderte Sauerstoffsättigung

Zum Zwecke dieser Tabelle ist $\geq 1\%$ definiert als Reaktionen, die bei 2 oder mehreren Patienten auftreten.
Die Terminologie der Nebenwirkungen basiert auf dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

Beschreibung einer Auswahl von Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen bestanden meist aus Fieber und Schüttelfrost. Weitere Symptome umfassten leichte oder mittelschwere Dyspnoe, Hypoxie (verminderte Sauerstoffsättigung), Engegefühl im Hals, Beschwerden in der Brustgegend, Gesichtsrötung, Juckreiz, Nesselsucht, Gesichtsoedem, angioneurotisches Ödem, Rhinitis, Bronchospasmus, Tachypnoe, pfeifendes Atmen, erhöhter Blutdruck, niedriger Blutdruck, Tachykardie, Herzklopfen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, infusionsbedingte Schmerzen einschließlich Gliederschmerzen, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen.

Die infusionsbedingten Reaktionen konnten durch eine Reduktion der Infusionsrate und die Verabreichung von nicht steroidalen Antiphlogistika, Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden behandelt werden. Siebenundsechzig Prozent (67 %) der Patienten entwickelten mindestens eine infusionsbedingte Reaktion. Die Häufigkeit dieser Reaktionen war mit der Zeit rückläufig. Die Mehrheit dieser Reaktionen kann auf die Bildung von IgG-Antikörpern und/oder Komplementaktivierung zurückgeführt werden. Bei einer begrenzten Patientenzahl wurden IgE-Antikörper nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Eingeschränkte Daten aus klinischen Studien lassen den Schluss zu, dass das Verträglichkeitsprofil einer Behandlung mit Fabrazyme bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 7 Jahren, die entweder mit 0,5 mg/kg alle zwei Wochen oder mit 1,0 mg/kg alle vier Wochen behandelt wurden, vergleichbar ist mit dem von Patienten (im Alter über 7 Jahre), die mit 1,0 mg/kg alle zwei Wochen behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 3 mg/kg Körpergewicht verabreicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme.
ATC-Code: A16AB04.

Morbus Fabry

Morbus Fabry ist eine erblich bedingte, heterogene und multisystemische progressive Erkrankung, die sowohl bei Männern als auch bei Frauen auftreten kann. Sie ist gekennzeichnet durch ein Defizit an α -Galaktosidase. Eine reduzierte oder nicht vor-

handene α -Galaktosidase-Aktivität führt zu einer Akkumulation von GL-3 in den Lysosomen vieler Zelltypen, einschließlich Endothel- und Parenchymzellen. Letztendlich führt sie zu lebensbedrohlichen klinischen Verschlechterungen durch renale, kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen.

Wirkmechanismus

Mithilfe der Enzymersatztherapie soll die enzymatische Aktivität auf ein solches Maß wiederhergestellt werden, dass das akkumulierte Substrat in Organgewebe abgebaut wird; damit soll die progressive Abnahme der Funktion dieser Organe vor Eintritt einer irreversiblen Schädigung verhindert, stabilisiert oder umgekehrt werden.

Nach intravenöser Infusion wird Agalsidase Beta schnell aus dem Kreislauf eliminiert und vom Gefäßendothel und den Parenchymzellen in die Lysosomen aufgenommen, vermutlich durch Mannose-6-Phosphat, Mannose und Asialoglykoprotein-Rezeptoren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fabrazyme wurde in zwei Studien mit Kindern, in einer Dosisfindungsstudie, in zwei placebokontrollierten Doppelblindstudien und in einer offenen Verlängerungsstudie an männlichen und weiblichen Patienten untersucht.

In der Dosisfindungsstudie wurden die Auswirkungen der Gabe von 0,3, 1,0 und 3,0 mg/kg einmal alle 2 Wochen und von 1,0 und 3,0 mg/kg einmal alle 2 Tage beurteilt. Unter der Therapie mit allen geprüften Dosen wurde eine Verringerung von GL-3 in Nieren, Herz, Haut und Plasma beobachtet. Aus dem Plasma wurde GL-3 in dosisabhängiger Weise entfernt, aber bei einer Dosis von 0,3 mg/kg war die Clearance weniger konsistent. Darüber hinaus waren auch die infusionsbedingten Reaktionen dosisabhängig.

In der ersten placebokontrollierten klinischen Studie mit Fabrazyme wurde nach 20 Behandlungswochen GL-3 effektiv aus dem vaskulären Endothel der Nieren entfernt. Diese GL-3-Clearance wurde bei 69 % (20/29) der mit Fabrazyme behandelten Patienten erreicht, jedoch bei keinem der Placebo-Patienten ($p < 0,001$). Das Resultat wurde weiter gestützt durch eine im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$) statistisch signifikante Abnahme der GL-3-Einschlüsse sowohl bei kombinierter Auswertung von Nieren, Herz und Haut als auch bei Auswertung der einzelnen Organbefunde von Patienten, die mit Agalsidase Beta behandelt wurden. In der offenen Verlängerung dieser Studie ergab sich eine anhaltende Clearance von GL-3 aus dem vaskulären Nierenendothel bei Behandlung mit Agalsidase Beta. Dies war der Fall bei 47 der 49 Patienten (96 %), über die nach 6 Monaten Daten vorlagen, sowie bei 8 der 8 Patienten (100 %), über die am Ende der Studie (Behandlungsdauer insgesamt bis zu 5 Jahre) Daten vorlagen. Eine GL-3-Clearance wurde auch in mehreren anderen Zelltypen der Niere erreicht. Der GL-3-Plasmaspiegel normalisierte sich während der Behandlung schnell und blieb im Laufe der 5 Jahre normal.

Die Nierenfunktion, gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate und anhand des Serumkreatininspiegels sowie Proteinurie, blieb bei der Mehrzahl der Patienten stabil. Die Wirkung der Behandlung von Fabrazyme auf die Nierenfunktion war bei manchen Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung allerdings begrenzt.

Obgleich keine spezifische Studie zur Untersuchung der Wirkung auf die neurologischen Anzeichen und Symptome durchgeführt worden ist, weisen die Ergebnisse außerdem darauf hin, dass sich die Schmerzbelastung der Patienten bei einer Enzymsubstitutionstherapie verringert und die Lebensqualität erhöht.

In einer weiteren placebokontrollierten Doppelblindstudie an 82 Patienten sollte festgestellt werden, ob Fabrazyme die Rate für das Auftreten von renalen, kardialen oder zerebrovaskulären Ereignissen oder Tod verringern würde. Die Rate für klinische Ereignisse war bei den mit Fabrazyme behandelten Patienten signifikant niedriger als bei den Patienten, die Placebo erhielten (Risikosenkung = 53 % Intent-to-Treat-Population ($p = 0,0577$); Risikosenkung = 61 % Per-Protokoll-Population ($p = 0,0341$)). Dieses Ergebnis war bei renalen, kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen gleichbleibend.

Die Ergebnisse dieser Studien weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Fabrazyme in einer Dosis von 1 mg/kg alle zwei Wochen im Hinblick auf die klinischen Resultate von Patienten mit Morbus Fabry im frühen und fortgeschrittenen Stadium klinische Vorteile bringt. Da diese Erkrankung langsam fortschreitet, kann die frühzeitige Erkennung und Behandlung von kritischer Bedeutung sein, um optimale Ergebnisse zu erzielen.

Zur Beobachtung der GL-3-Clearance aus Nieren- und Hautgeweben unter einem anderen Dosierungsschema wurden in eine

weitere Studie 21 männliche Patienten aufgenommen. Nach 24-wöchiger Behandlung mit 1,0 mg/kg alle 2 Wochen konnte die zelluläre GL-3-Clearance im Kapillarendothel der Nieren, anderen Nierenzelltypen und in der Haut (Kapillarendothel der Hautoberfläche) bei der Mehrheit der Patienten mit einer Gabe von 0,3 mg/kg alle 2 Wochen über einen Zeitraum von 18 Monaten aufrechterhalten werden. Allerdings könnten unter der niedrigeren Dosierung IgG-Antikörper bei einigen Patienten Einfluss auf die GL-3-Clearance haben. Aufgrund der Einschränkungen durch das Prüfdesign (geringe Patientenzahl) können keine endgültigen Schlussfolgerungen im Hinblick auf das Schema der Erhaltungsdosierung gezogen werden. Diese Beobachtungen deuten jedoch darauf hin, dass nach einer initialen Entlastungsdosis von 1,0 mg/kg alle 2 Wochen, eine Dosis von 0,3 mg/kg alle 2 Wochen bei manchen Patienten für die Aufrechterhaltung der GL-3-Clearance ausreichend sein könnte.

Nach Inverkehrbringen des Arzneimittels wurden Patienten beobachtet, bei denen eine Behandlung mit einer Gabe von 1,0 mg/kg alle 2 Wochen begonnen wurde, gefolgt von einer reduzierten Dosis über einen längeren Zeitraum hinweg. Bei einigen dieser Patienten wurde spontan über einen Anstieg des Auftretens einiger der folgenden Symptome berichtet: Schmerzen, Parästhesie und Diarrhö sowie kardiale, zentralnervöse und renale Manifestationen. Diese Symptome entsprechen dem natürlichen Verlauf von Morbus Fabry.

Kinder und Jugendliche

In einer offenen pädiatrischen Studie wurden 16 Patienten mit Morbus Fabry (8–16 Jahre alt; 14 männlich, 2 weiblich) ein Jahr lang mit 1,0 mg/kg alle zwei Wochen behandelt. Bei allen Patienten, die am Ausgangspunkt eine GL-3-Akkumulation aufwiesen, ergab sich eine Clearance von GL-3 im Gefäßendothel der Haut. Die beiden weiblichen Patienten wiesen geringe oder keine GL-3-Akkumulation im Gefäßendothel der Haut am Ausgangspunkt auf, was bedeutet, dass sich diese Schlussfolgerung nur auf männliche Patienten bezieht.

Vor dem Auftreten klinischer Symptome an wichtigen Organen wurden in einer zusätzlichen 5-jährigen offenen, pädiatrischen Studie 31 männliche Patienten (im Alter von 5 bis 18 Jahren) randomisiert und mit zwei niedrigen Dosierungen von Agalsidase Beta (0,5 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen oder 1,0 mg/kg Körpergewicht alle vier Wochen) behandelt. Die Ergebnisse waren bei den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Während der Behandlung wurden bei 19 von 27 Patienten, die die Studie abgeschlossen hatten, die GL-3-Scores der Kapillarendothelzellen der Haut zu allen Zeitpunkten, ausgehend vom Ausgangswert, auf null reduziert oder auf null gehalten, ohne dass eine Dosiserhöhung notwendig war. Sowohl Ausgangs- als auch 5-Jahres-Nierenbiopsien wurden von 6 Patienten gewonnen: Bei allen Patienten wurden die GL-3-Scores der Nierenkapillarendothelien auf null reduziert. Bei den Podozyten-GL-3-Scores wurden jedoch sehr variable Effekte beobachtet. Bei 3 Patienten konnte

eine Reduktion der GL-3-Scores beobachtet werden. 10 Patienten erfüllten per Protokoll die Kriterien für eine Dosiserhöhung, zwei (2) erhielten eine Dosiserhöhung auf die empfohlene Dosis von 1,0 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung von Agalsidase Beta in Dosierungen von 0,3 mg, 1 mg und 3 mg/kg Körpergewicht stiegen die AUC-Werte bei Erwachsenen aufgrund abnehmender Clearance überproportional an, was auf eine Sättigung hinweist. Die Eliminationshalbwertszeit war dosisunabhängig und lag im Bereich von 45 bis 100 Minuten.

Nach intravenöser Verabreichung von Agalsidase Beta bei Erwachsenen mit einer Infusionsrate von ca. 300 Minuten in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen lagen die mittleren C_{max} -Plasmawerte zwischen 2000 und 3500 ng/ml, während die AUC_{inf} bei 370–780 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ lag. Vss lag bei 8,3–40,8 l, die Plasmaclearance bei 119–345 ml/min und die mittlere Eliminationshalbwertszeit bei 80–120 Minuten.

Agalsidase Beta ist ein Protein, das vermutlich durch Peptidhydrolyse metabolisiert wird. Daher ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Agalsidase Beta klinisch signifikant beeinträchtigt. Der Ausscheidungsweg von Agalsidase Beta über die Nieren wird als unbedeutend angesehen.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Fabrazyme wurde außerdem in zwei pädiatrischen Studien untersucht. In einer dieser Studien wurden 15 pädiatrische Patienten im Alter von 8,5 bis 16 Jahren, für die pharmakokinetische Daten verfügbar waren und die ein Körpergewicht von 27,1 bis 64,9 kg hatten, mit 1,0 mg/kg alle zwei Wochen behandelt. Das Körpergewicht hatte in dieser Population keinen Einfluss auf die Agalsidase-Beta-Clearance. Die Ausgangs-CL war 77 ml/min mit einem Vss von 2,6 l. Die Halbwertszeit betrug 55 min. Nach IgG-Serokonversion verringerte sich die CL auf 35 ml/min, das Vss erhöhte sich auf 5,4 l und die Halbwertszeit auf 240 min. Basierend auf AUC und C_{max} bestand der Nettoeffekt dieser Veränderungen aus einer zwei- bis dreifachen Verstärkung der Exposition. Bei Patienten, bei denen sich die Exposition nach Serokonversion erhöhte, ergaben sich keine unerwarteten Verträglichkeitsprobleme.

In einer weiteren Studie mit 30 pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 bis 18 Jahren), für die pharmakokinetische Daten verfügbar waren und die mit zwei niedrigen Dosierungen (0,5 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen oder 1,0 mg/kg Körpergewicht alle vier Wochen) behandelt wurden, betrug die mittlere CL 4,6 bzw. 2,3 ml/min/kg, das mittlere Vss 0,27 bzw. 0,22 l/kg und die mittlere Eliminationshalbwertszeit betrug 88 bzw. 107 Minuten. Nach IgG-Serokonversion gab es keine offensichtliche Veränderung der CL (+ 24 % bzw. + 6 %), während Vss 1,8- bzw. 2,2-fach höher war, wobei der Nettoeffekt eine geringe Abnahme von C_{max} (bis zu – 34 % bzw. – 11 %) und keine Än-

derung der AUC-Werte (– 19 % bzw. – 6 %) war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die nicht klinischen Daten aus Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität mit Einzel- und Mehrfachdosierung und zur embryonalen/fetalen Toxizität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Zu anderen Entwicklungsstadien wurden keine Studien durchgeführt. Ein genotoxisches und karzinogenes Potenzial ist nicht zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Infusion gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Rekonstituierte und verdünnte Lösungen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn eine sofortige Verwendung nicht erfolgt, ist der Anwender für die Aufbewahrung und die Bedingungen vor der Verwendung verantwortlich. Die rekonstituierte Lösung kann nicht gelagert werden und sollte sofort verdünnt werden; nur die verdünnte Lösung kann bis zu 24 Stunden zwischen 2 °C und 8 °C aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Fabrazyme 35 mg wird in 20-ml-Durchstechflaschen aus klarem Typ-I-Glas geliefert. Der Verschluss besteht aus einem silikonisierten Butyl-Stopfen mit Aluminiumversiegelung und einem Plastik-Flip-off-Schnappdeckel.

Packungsgrößen: 1, 5 und 10 Durchstechflaschen pro Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Fabrazyme 5 mg wird in 5-ml-Durchstechflaschen aus klarem Typ-I-Glas geliefert. Der Verschluss besteht aus einem silikonisierten Butyl-Stopfen mit Aluminiumversiegelung und einem Plastik-Flip-off-Schnappdeckel.

Packungsgrößen: 1, 5 und 10 Durchstechflaschen pro Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Infusion mit Wasser für Injektionszwecke zubereitet, mit isotonomischer Natriumchloridlösung zur Infusion verdünnt und dann durch intravenöse Infusion verabreicht werden. Aseptische Technik ist anzuwenden.

Die für die Rekonstitution nötige Anzahl an Durchstechflaschen auf Grundlage des Körpergewichts des Patienten berechnen und die entsprechende Anzahl Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur annehmen lassen (ca. 30 Minuten). Jede Durchstechflasche Fabrazyme ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Rekonstitution

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Den Inhalt jeder Durchstechflasche Fabrazyme 35 mg mit 7,2 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren; ein heftiges Aufprallen des Wassers für Injektionszwecke auf das Pulver und Schaumbildung sind zu vermeiden. Dazu das Wasser für Injektionszwecke tropfenweise an der Innenseite des Fläschchens hinunterlaufen lassen und nicht direkt auf die lyophilisierte Masse geben. Jedes Fläschchen vorsichtig rollen und neigen. Die Fläschchen nicht auf den Kopf drehen, schwenken oder schütteln.

Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Den Inhalt jeder Durchstechflasche Fabrazyme 5 mg mit 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren; ein heftiges Aufprallen des Wassers für Injektionszwecke auf das Pulver und Schaumbildung sind zu vermeiden. Dazu das Wasser für Injektionszwecke tropfenweise an der Innenseite des Fläschchens hinunterlaufen lassen und nicht direkt auf die lyophilisierte Masse geben. Jedes Fläschchen vorsichtig rollen und neigen. Die Fläschchen nicht auf den Kopf drehen, schwenken oder schütteln.

Die rekonstituierte Lösung enthält 5 mg Agalsidase Beta pro ml und präsentiert sich als klare, farblose Lösung. Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung beträgt ca. 7,0. Bevor die rekonstituierte Lösung weiter verdünnt wird, muss jede Durchstechflasche visuell auf Teilchen und Verfärbungen untersucht werden. Die Lösung nicht verwenden, wenn Fremdpartikel sichtbar sind oder die Lösung verfärbt ist.

Es wird empfohlen, den Inhalt der Durchstechflaschen nach der Rekonstitution sofort weiter zu verdünnen, um die allmähliche Bildung von Proteinpartikeln zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Verdünnung

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Vor dem Hinzufügen des für die Patientendosis erforderlichen Volumens an rekonstituiertem Fabrazyme empfiehlt es sich, das gleiche Volumen isotonomischer Natriumchloridlösung zur Infusion aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen.

Zur Minimierung der Kontaktfläche zwischen Luft und Flüssigkeit den Luftraum aus dem Infusionsbeutel entfernen.

Langsam 7,0 ml (entspricht 35 mg) rekonstituierte Lösung aus jedem Fläschchen entnehmen, bis das für die Patientendosis erforderliche Gesamtvolumen erreicht ist. Keine Filternadeln verwenden und Schaumbildung vermeiden.

Die rekonstituierte Lösung langsam direkt in die isotomische Natriumchloridlösung zur Infusion (nicht in den verbleibenden Luftraum) injizieren, so dass eine Endkonzentration zwischen 0,05 mg/ml und 0,7 mg/ml entsteht. Je nach individueller Dosis das Gesamtvolumen an isotonomischer Natriumchloridlösung zur Infusion (zwischen 50 und 500 ml) bestimmen. Für Dosen unter 35 mg mindestens 50 ml verwenden, für Dosen von 35 bis 70 mg mindestens 100 ml verwenden, für Dosen von 70 bis 100 mg mindestens 250 ml verwenden und für Dosen über 100 mg nur 500 ml verwenden. Zum Vermischen der verdünnten Lösung den Infusionsbeutel vorsichtig auf den Kopf drehen oder leicht massieren. Den Infusionsbeutel nicht schütteln oder übermäßig bewegen.

Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Vor dem Hinzufügen des für die Patientendosis erforderlichen Volumens an rekonstituiertem Fabrazyme empfiehlt es sich, das gleiche Volumen isotonomischer Natriumchloridlösung zur Infusion aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen.

Zur Minimierung der Kontaktfläche zwischen Luft und Flüssigkeit den Luftraum aus dem Infusionsbeutel entfernen.

Langsam 1,0 ml (entspricht 5 mg) rekonstituierte Lösung aus jedem Fläschchen entnehmen, bis das für die Patientendosis erforderliche Gesamtvolumen erreicht ist. Keine Filternadeln verwenden und Schaumbildung vermeiden.

Die rekonstituierte Lösung langsam direkt in die isotomische Natriumchloridlösung zur Infusion (nicht in den verbleibenden Luftraum) injizieren, so dass eine Endkonzentration zwischen 0,05 mg/ml und 0,7 mg/ml entsteht. Je nach individueller Dosis das Gesamtvolumen an isotonomischer Natriumchloridlösung zur Infusion (zwischen 50 und 500 ml) bestimmen. Für Dosen unter 35 mg mindestens 50 ml verwenden, für Dosen von 35 bis 70 mg mindestens 100 ml verwenden, für Dosen von 70 bis 100 mg mindestens 250 ml verwenden und für Dosen über 100 mg nur 500 ml verwenden. Zum Vermischen der verdünnten Lösung den Infusionsbeutel vorsichtig auf den Kopf drehen oder leicht massieren. Den Infusionsbeutel nicht schütteln oder übermäßig bewegen.

Anwendung

Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung durch einen Inline-Filter (0,2 µm) mit geringer Proteinbindung zu verabreichen und somit alle Proteinpartikel zu entfernen, was zu keinem Wirkungsverlust von Agalsidase Beta führt. Die initiale Infusionsrate sollte nicht mehr als 0,25 mg/min (15 mg/Stunde) betragen, um das potenzielle Auftreten infusionsbedingter Reaktionen zu minimieren. Ist die Verträglichkeit bei einem Patienten gesichert, kann die Infusionsrate bei den nachfolgenden Infusionen allmählich erhöht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/188/001 Fabrazyme 35 mg
1 Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/01/188/002 Fabrazyme 35 mg
5 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/01/188/003 Fabrazyme 35 mg
10 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/01/188/004 Fabrazyme 5 mg
1 Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/01/188/005 Fabrazyme 5 mg
5 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/01/188/006 Fabrazyme 5 mg
10 Durchstechflaschen mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung:
03. August 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. August 2006

10. STAND DER INFORMATION**11/2018**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland
Verschreibungspflichtig.

Österreich
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Tel.: 0800 04 36 996
medinfo.de@sanofi.com

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
A-1220 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt