

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fabrazyme 35 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Fabrazyme 5 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fabrazyme 35 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ciascun flaconcino di Fabrazyme contiene un valore nominale di 35 mg di agalsidasi beta. Dopo la ricostituzione con 7,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili, ogni flaconcino di Fabrazyme contiene 5 mg/mL (35 mg/7 mL) di agalsidasi beta. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita (vedere paragrafo 6.6).

Fabrazyme 5 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ciascun flaconcino di Fabrazyme contiene un valore nominale di 5 mg di agalsidasi beta. Dopo la ricostituzione con 1,1 mL di acqua per preparazioni iniettabili, ogni flaconcino di Fabrazyme contiene 5 mg/mL di agalsidasi beta. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita (vedere paragrafo 6.6).

L'agalsidasi beta è una forma ricombinante della α -galattosidasi A umana ed è prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante da colture cellulari di ovaio di criceto cinese (CHO). La sequenza di aminoacidi della forma ricombinante, così come la sequenza di nucleotidi che l'ha codificata, sono identiche alla forma naturale della α -galattosidasi A.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
Tavoletta o polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Fabrazyme è indicato negli adulti, nei bambini e negli adolescenti a partire dagli 8 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Fabrazyme deve essere somministrato sotto controllo di un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da malattia di Fabry o da altre patologie metaboliche ereditarie.

Posologia

La dose consigliata di Fabrazyme è 1 mg/kg di peso corporeo, somministrato una volta ogni 2 settimane come infusione endovenosa.

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

Per i pazienti che tollerano bene le infusioni, è possibile valutare la somministrazione a domicilio delle infusioni di Fabrazyme. La decisione di passare alla somministrazione a domicilio dell'infusione deve essere presa dopo valutazione e raccomandazione da parte del medico curante. I pazienti che sperimentano eventi avversi durante l'infusione a domicilio, devono **interrompere l'infusione** immediatamente e contattare un operatore sanitario. Le infusioni successive probabilmente dovranno essere eseguite in ambiente ospedaliero. La dose e la velocità di infusione dovranno rimanere identiche a quelle usate nella somministrazione a domicilio e non dovranno subire alcun cambiamento senza la supervisione di un operatore sanitario.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

Non sono stati eseguiti studi su pazienti con insufficienza epatica.

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di Fabrazyme nei pazienti di età superiore a 65 anni non sono state stabilite. Pertanto, nessuna posologia può essere attualmente raccomandata in questi pazienti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Fabrazyme nei bambini di età compresa fra 0 e 7 anni non sono state ancora stabilite. I dati ad oggi disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2 ma non si può fare alcuna raccomandazione sulla posologia nei bambini fra 5 e 7 anni. Non sono disponibili dati nei bambini fra 0 e 4 anni. Nei bambini fra 8 e 16 anni non è necessario un aggiustamento della dose.

Modo di somministrazione

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità potenzialmente letale (reazione anafilattica) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Immunogenicità

Poiché agalsidasi beta (r-h α GAL) è una proteina ricombinante, nei pazienti che presentano una attività enzimatica residua scarsa o nulla è atteso lo sviluppo di anticorpi IgG. La maggior parte dei pazienti ha sviluppato anticorpi IgG alla r-h α GAL, normalmente entro 3 mesi dalla prima infusione di Fabrazyme. Nel tempo la maggior parte dei pazienti sieropositivi negli studi clinici ha evidenziato una tendenza alla riduzione dei titoli (sulla base di una riduzione \geq a 4 volte del titolo, dalla misurazione di picco all'ultima misurazione) (40% dei pazienti), tollerizzazione (assenza di livelli anticorpali rilevabili, confermata da 2 analisi consecutive con radioimmunoprecipitazione (RIP)) (14% dei pazienti), oppure il raggiungimento di un plateau (35% dei pazienti).

Reazioni associate all'infusione

I pazienti che presentano anticorpi alla r-h α GAL sono maggiormente suscettibili a reazioni connesse all'infusione (infusion-associated reactions, IARs), definite come qualunque evento avverso insorto il giorno dell'infusione. Tali pazienti vanno trattati con cautela in caso di risomministrazione dell'agalsidasi beta (vedere paragrafo 4.8). Lo stato anticorpale deve essere regolarmente monitorato.

Negli studi clinici, il sessantasette per cento (67%) dei pazienti ha avuto almeno una reazione connessa all'infusione (vedere paragrafo 4.8). La frequenza delle IARs diminuiva nel tempo. Negli studi clinici i pazienti che presentavano reazioni connesse all'infusione lievi o moderate in corso di terapia con

agalsidasi beta hanno proseguito la terapia dopo riduzione della velocità di infusione (~0,15 mg/min; 10 mg/ora) e/o pre-trattamento con antistaminici, paracetamolo, ibuprofene e/o corticosteroidi.

Ipersensibilità

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

Un numero limitato di pazienti ha avuto reazioni che suggeriscono ipersensibilità immediata (Tipo I). Se insorgono reazioni severe di tipo allergico o anafilattico, è necessario considerare l'interruzione immediata della somministrazione di Fabrazyme e l'avvio di un trattamento appropriato. È necessario attenersi agli standard medici correnti in materia di trattamento di emergenza. In uno studio clinico con un attento rechallenge, Fabrazyme è stato risomministrato a tutti i 6 pazienti risultati positivi per la presenza di anticorpi IgE o con test cutaneo positivo per Fabrazyme. In questo particolare studio, inizialmente la somministrazione di rechallenge è avvenuta a basse dosi e con una ridotta velocità di infusione (1/2 della dose terapeutica a 1/25 dell'iniziale velocità standard raccomandata). Se il paziente tollera l'infusione è possibile aumentare la dose, fino a giungere alla dose terapeutica di 1 mg/kg. Inoltre, la velocità di infusione può essere aumentata, accrescendo gradualmente la titolazione secondo la tollerabilità del paziente.

Pazienti con malattia renale in stadio avanzato

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

Fabrazyme altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari il giorno della somministrazione, perché si possono manifestare capogiri, sonnolenza, vertigini e sincope (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'agalsidasi beta (r-hαGAL) è una proteina ricombinante, pertanto è atteso che i pazienti con attività enzimatica residua scarsa o assente sviluppino anticorpi IgG. I pazienti con anticorpi anti-r-hαGAL presentano una maggior probabilità di sperimentare reazioni associate all'infusione (IAR). In un piccolo numero di pazienti sono state riportate delle reazioni che suggeriscono un'immediata ipersensibilità, tipo I (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse molto comuni includono brividi, ipertensione, sensazione di freddo, nausea, vomito, cefalea e parestesia. Il sessantasette per cento (67%) dei pazienti ha sperimentato almeno una reazione associata all'infusione. Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono state riportate reazioni anafilattiche.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici su un totale di 168 pazienti (154 maschi e 14 femmine) trattati con Fabrazyme, somministrato alla dose di 1 mg/kg ogni 2 settimane, per un minimo di una infusione fino a un massimo di 5 anni, sono elencate nella tabella seguente, secondo la Classificazione per sistemi e organi e per frequenza (molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1000$, $< 1/100$). La comparsa di una reazione avversa in un singolo paziente è definita come non comune alla luce del numero relativamente limitato di pazienti trattati. La tabella seguente include anche le reazioni avverse segnalate unicamente durante il periodo post-marketing, nella categoria di frequenza "non nota" (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse sono state prevalentemente di entità da lieve a moderata.

Incidenza delle reazioni avverse correlate al trattamento con Fabrazyme

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

e del tessuto connettivo		spasmi muscolari, artralgia, tensione muscolare, rigidità muscoloscheletrica		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	brividi, piressia, sensazione di freddo	stanchezza, fastidio al torace, sensazione di caldo, edema periferico, dolore, astenia, dolore toracico, edema della faccia, ipertermia	sensazione di caldo e freddo, malattia simil-influenzale, dolore in sede di infusione, reazione in sede di infusione, trombosi in sede di iniezione, malessere, edema	
Esami diagnostici				saturazione di ossigeno diminuita
<p>Nell'ambito di questa tabella $\geq 1\%$ indica reazioni osservate in 2 o più pazienti. La terminologia usata per le reazioni avverse si basa su quella del Dizionario medico per le attività regolatorie (MedDRA)</p>				

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni associate all'infusione

Le reazioni associate all'infusione hanno comportato principalmente febbre e brividi. Si sono avuti ulteriori sintomi, comprese dispnea da lieve o moderata, ipossia (riduzione della saturazione dell'ossigeno), tensione della gola e fastidio al torace, rossore, prurito, orticaria, edema della faccia, edema angioneurotico, rinite, broncospasmo, tachipnea, respiro sibilante, ipertensione, ipotensione, tachicardia, palpitazioni; dolori addominali, nausea, vomito, dolore associato all'infusione, tra cui dolori delle estremità, mialgia e cefalea.

Le reazioni associate all'infusione sono state controllate mediante la riduzione della velocità di infusione, accompagnata dalla somministrazione di medicinali antinfiammatori non steroidei, antistaminici e/o corticosteroidi. Il sessantasette percento (67%) dei pazienti ha riferito almeno una reazione associata all'infusione. La frequenza di tali reazioni diminuiva nel tempo. La maggior parte di queste reazioni può essere attribuita alla formazione di anticorpi IgG e/o all'attivazione del complemento. È stata dimostrata la presenza di anticorpi IgE in un numero ridotto di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Le limitate informazioni da studi clinici suggeriscono che il profilo di sicurezza del trattamento con Fabrazyme nei pazienti pediatrici di 5-7 anni di età, trattati sia con 0,5mg/kg ogni 2 settimane che con 1,0 mg/kg ogni 4 settimane è sovrapponibile a quello dei pazienti (di età superiore a 7 anni) trattati con 1,0 mg/kg ogni 2 settimane.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato [nell'Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici si sono usate dosi fino a 3 mg/kg di peso corporeo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, enzimi.
Codice ATC: A16AB04

Malattia di Fabry

La malattia di Fabry è una patologia progressiva, ereditaria, eterogenea e multisistemica, che colpisce sia uomini che donne. È caratterizzata da un deficit di α -galattosidasi. La riduzione o l'assenza di attività dell' α -galattosidasi determina la presenza di elevate concentrazioni di GL-3 e della sua forma solubile associata lyso-GL-3 nel plasma e l'accumulo di GL-3 nei lisosomi di varie tipologie cellulari, comprese le cellule endoteliali e parenchimali, portando in definitiva a un deterioramento clinico potenzialmente fatale in conseguenza di complicanze renali, cardiache e cerebrovascolari.

Meccanismo di azione

La base logica della terapia enzimatica sostitutiva consiste nel ripristinare un livello di attività enzimatica sufficiente a eliminare il substrato accumulatosi nei tessuti degli organi prevenendo, stabilizzando o invertendo pertanto il processo di declino funzionale di questi organi prima che si verifichino danni irreversibili.

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

Efficacia clinica e sicurezza

L'efficacia e la sicurezza di Fabrazyme sono state esaminate in due studi pediatrici, uno studio per la determinazione del regime posologico, in due studi in doppio cieco controllati con placebo, uno studio di estensione in aperto, in pazienti sia maschi che femmine e nella letteratura scientifica pubblicata.

Nello studio per la determinazione del regime posologico sono stati valutati gli effetti di 0,3, 1,0 e 3,0 mg/kg somministrati ogni 2 settimane e di 1,0 e 3,0 mg/kg somministrati ogni 2 giorni. Con tutte le dosi si è osservata una riduzione di GL-3 in sede renale, cardiaca, cutanea e plasmatica. La clearance plasmatica di GL-3 è avvenuta in modo dose-dipendente, ma risultava meno uniforme alla dose di 0,3 mg/kg. Anche le reazioni connesse all'infusione erano dose-dipendenti.

Nel primo studio clinico controllato con placebo Fabrazyme si è dimostrato efficace nell'eliminazione del GL-3 dall'endotelio vascolare dei reni dopo 20 settimane di trattamento. Questa eliminazione è stata ottenuta nel 69% dei pazienti trattati con Fabrazyme (20/29) ma in nessuno dei pazienti cui è stato somministrato il placebo ($p < 0,001$). Questo dato è stato supportato dal riscontro di una riduzione statisticamente significativa dell'accumulo di GL-3 all'interno del rene, cuore e cute nel loro insieme e nei singoli organi in pazienti trattati con agalsidasi beta rispetto a quelli del gruppo placebo ($p < 0,001$). La clearance persistente nel tempo di GL-3 dall'endotelio vascolare renale, durante il trattamento con agalsidasi beta, è stata ulteriormente dimostrata nell'estensione in aperto del suddetto studio. Essa è stata ottenuta in 47 dei 49 pazienti (96%) per i quali si disponeva di informazioni al mese 6, e in tutti gli 8 pazienti (100%) per i quali si disponeva di informazioni al termine dello studio (fino a un totale di 5 anni di trattamento). Vi è stata clearance di GL-3 anche in svariate altre tipologie cellulari in sede renale. I livelli plasmatici di GL-3 si sono rapidamente normalizzati con il trattamento e sono rimasti nella norma nell'arco di 5 anni.

La funzione renale, misurata tramite la velocità di filtrazione glomerulare e la creatinina sierica, nonché con la proteinuria, si è mantenuta stabile nella maggior parte dei pazienti. Tuttavia, l'effetto del trattamento con Fabrazyme sulla funzione renale era limitato in alcuni pazienti con patologia renale in stadio avanzato.

Malgrado non siano stati effettuati studi specifici per valutare l'effetto sui segni e sintomi di natura neurologica, i risultati indicano inoltre che i pazienti possono avere una riduzione del dolore e migliore qualità della vita grazie alla terapia enzimatica sostitutiva.

È stato eseguito un altro studio in doppio cieco controllato con placebo su 82 pazienti per determinare se Fabrazyme riduce il tasso di incidenza di patologie renali, cardiache o cerebrovascolari o di decesso. Il tasso degli eventi clinici è stato notevolmente inferiore nel caso dei pazienti trattati con Fabrazyme rispetto a quelli trattati con placebo (riduzione del rischio = 53% nella popolazione intenzione al trattamento ($p=0,0577$); riduzione del rischio = 61% nella popolazione per protocollo ($p=0,0341$)). Questo risultato era comune agli eventi renali, cardiaci e cerebrovascolari.

Due ampi studi osservazionali hanno seguito un gruppo di pazienti ($n =$ da 89 a 105) che hanno ricevuto una dose standard di Fabrazyme (1,0 mg/kg ogni 2 settimane) o una dose ridotta di Fabrazyme (0,3-0,5 mg/kg ogni 2 settimane) seguita da un passaggio ad agalsidasi alfa (0,2 mg/kg ogni 2 settimane) o sono passati direttamente ad agalsidasi alfa (0,2 mg/kg ogni 2 settimane). A causa del disegno osservazionale, multicentrico di questi studi basati su un contesto clinico *real-world*, sono presenti fattori confondenti che influenzano l'interpretazione dei risultati, inclusa la selezione dei pazienti e l'assegnazione dei gruppi di trattamento e i parametri disponibili tra i centri nel tempo. A causa della rarità della malattia di Fabry, le popolazioni prese in esame negli studi osservazionali si sono sovrapposte e i gruppi di trattamento nei rispettivi studi erano poco numerosi. Inoltre, la maggior parte dei pazienti con forme più gravi della malattia, in particolare gli uomini, ha mantenuto la dose standard di Fabrazyme, mentre si è verificata più frequentemente una modifica nel trattamento nei pazienti con forme meno gravi della malattia e nelle donne. I confronti tra i gruppi devono essere quindi interpretati con cautela.

Il gruppo trattato con la dose standard di Fabrazyme non ha mostrato cambiamenti significativi nella funzione cardiaca, renale o neurologica o nei sintomi correlati alla malattia di Fabry. Allo stesso modo, non sono stati osservati cambiamenti significativi nella funzione cardiaca o neurologica nei pazienti del gruppo trattato con una dose ridotta di Fabrazyme. Tuttavia, è stato osservato il deterioramento dei parametri renali, misurato come la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), nei pazienti trattati con una dose inferiore ($p < 0,05$). Le riduzioni annuali dell'eGFR erano attenuate nei pazienti che sono tornati in trattamento con la dose standard di Fabrazyme. Questi risultati sono coerenti con i dati di follow-up a 10 anni del Canadian Fabry Disease Initiative Registry.

Negli studi osservazionali è stato osservato un aumento dei sintomi correlati alla malattia di Fabry (ad es. dolore gastrointestinale, diarrea) in pazienti che avevano ricevuto una riduzione della dose di agalsidasi beta.

Anche nell'ambito postmarketing è stata acquisita esperienza in pazienti che hanno iniziato il trattamento con Fabrazyme a una dose di 1 mg/kg ogni 2 settimane e successivamente hanno ricevuto una dose ridotta per un periodo prolungato. Alcuni di questi pazienti hanno riportato spontaneamente l'aumento di alcuni dei seguenti sintomi: dolore, parestesia e diarrea, come pure manifestazioni a livello cardiaco, del sistema nervoso centrale e renale. Questi sintomi riportati sono sovrapponibili al naturale decorso della malattia di Fabry.

Popolazione pediatrica

In uno studio pediatrico in aperto, sedici pazienti con malattia di Fabry (fra 8 e 16 anni; 14 maschi e 2 femmine) hanno ricevuto il trattamento con 1,0 mg/kg ogni 2 settimane per un anno. L'eliminazione di GL-3 dall'endotelio vascolare superficiale della cute è stata ottenuta nella totalità dei pazienti che presentavano accumulo di GL-3 al basale. Le 2 pazienti femmine presentavano accumulo basale di GL-3 nell'endotelio vascolare superficiale della cute scarso o nullo e ciò rende questa conclusione applicabile solo ai pazienti di sesso maschile.

In un ulteriore studio clinico pediatrico in aperto di 5 anni, 31 pazienti maschi di età compresa fra 5 e 18 anni sono stati randomizzati prima dell'insorgenza di sintomi clinici a carico degli organi maggiori e trattati con due regimi di dosaggio più basso di agalsidasi beta, 0,5 mg/kg ogni 2 settimane o 1,0 mg/kg ogni 4 settimane. I risultati sono stati simili fra i due gruppi di trattamento. I valori di GL-3

dell'endotelio capillare cutaneo superficiale sono stati ridotti a zero o mantenuti a zero in tutti gli intervalli successivi al basale dopo l'inizio del trattamento in 19/27 pazienti che hanno completato lo studio senza aumento della dose. In un sottogruppo di 6 pazienti sono state ottenute biopsie renali al basale e dopo 5 anni: in tutti, i valori di GL-3 dell'endotelio capillare renale sono stati ridotti a zero ma sono stati osservati effetti molto variabili nel GL-3 dei podociti, con una riduzione in 3 pazienti. Dieci (10) pazienti soddisfacevano i criteri da protocollo per un incremento di dose, due (2) hanno avuto un incremento fino alla dose raccomandata di 1,0 mg/kg ogni 2 settimane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito della somministrazione dell'agalsidasi beta per via endovenosa a pazienti adulti, a dosi di 0,3 mg, 1 mg e 3 mg/kg di peso corporeo, si è assistito ad un innalzamento maggiore dei valori AUC rispetto alla dose, a causa di una riduzione della clearance che dimostra una saturazione. L'emivita di eliminazione era dose-indipendente e variava da 45 a 100 minuti.

A seguito della somministrazione dell'agalsidasi beta a pazienti adulti con un tempo di infusione di circa 300 minuti e a una dose bisettimanale di 1mg/kg di peso corporeo, le concentrazioni plasmatiche C_{max} sono variate da 2000 a 3500 ng/mL, mentre il valore AUC_{inf} è variato da 370 a 780 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$. Il V_{ss} è rimasto nel range 8,3-40,8L, la clearance plasmatica è stata di 119-345 mL/min e l'emivita media di eliminazione è stata di 80-120 minuti.

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

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di Fabrazyme è stata inoltre valutata in due studi pediatrici. In uno di questi studi, 15 pazienti pediatrici con dati di farmacocinetica disponibili, di età fra 8,5 e 16 anni, con peso corporeo fra 27,1 e 64,9 kg, sono stati trattati con 1,0 mg/kg ogni 2 settimane. La clearance (CL) dell'agalsidasi beta non è stata influenzata dal peso corporeo in questa popolazione di pazienti. La CL_{basale} era 77 mL/min, con volume di distribuzione allo *steady-state* (V_{ss}) di 2,6 L; l'emivita era di 55 min. Dopo sierconversione IgG, la CL calava a 35 mL/min, il V_{ss} aumentava a 5,4 L e l'emivita aumentava a 240 min. L'effetto netto di questi cambiamenti dopo la sierconversione era un aumento di 2-3 volte nell'esposizione, sulla base dei valori AUC e C_{max} . Non sono stati riscontrati problemi di sicurezza imprevisti nei pazienti con aumento dell'esposizione dopo sierconversione.

In un altro studio su 30 pazienti pediatrici con dati di farmacocinetica disponibili, di età fra 5 e 18 anni, trattati con due regimi di dosaggio più basso, 0,5 mg/kg ogni 2 settimane e 1,0 mg/kg ogni 4 settimane, la CL media era 4,6 e 2,3 mL/min/kg, rispettivamente, il V_{ss} era 0,27 e 0,22 L/kg, rispettivamente, e l'emivita media di eliminazione era 88 e 107 minuti, rispettivamente. Dopo sierconversione IgG, non vi è stato cambiamento apparente nella CL (+24% e +6%, rispettivamente), mentre il V_{ss} era 1,8 e 2,2 volte più alto, con l'effetto netto di un modesto decremento nella C_{max} (fino a -34% e -11% rispettivamente) e nessun cambiamento nella AUC (-19% e -6%, rispettivamente).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dose unica, tossicità a dosi ripetute e tossicità embrionale/fetale. Non sono ancora stati effettuati studi relativamente ad altre fasi dello sviluppo. Non si prevede alcun potenziale effetto genotossico o cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali nella stessa infusione.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Soluzioni ricostituite e diluite

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il prodotto non viene usato immediatamente, la conservazione e le condizioni vigenti prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore. La soluzione ricostituita non può essere conservata e deve essere diluita immediatamente. Soltanto la soluzione diluita può essere conservata per un massimo di 24 ore a 2 °C – 8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fabrazyme 35 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Fabrazyme 35 mg è contenuto in flaconcini di vetro trasparente Tipo I da 20 mL. Il sistema di chiusura consiste in un tappo di butile siliconato con un sigillo in alluminio con copertura in plastica e apertura a scatto.

Dimensioni delle confezioni: 1, 5 e 10 flaconcini in ciascuna scatola.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Fabrazyme 5 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Fabrazyme 5 mg è contenuto in flaconcini di vetro trasparente Tipo I da 5 mL. Il sistema di chiusura consiste in un tappo di butile siliconato con un sigillo in alluminio con copertura in plastica e apertura a scatto.

Dimensioni delle confezioni: 1, 5 e 10 flaconcini in ciascuna scatola.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili, diluita ulteriormente con soluzione di cloruro di sodio 0,9% per somministrazione endovenosa e infine somministrata con infusione endovenosa. Usare una tecnica asettica

Determinare il numero di flaconcini che occorre ricostituire, sulla base del peso del singolo paziente, quindi togliere dal frigorifero il necessario numero di flaconcini, affinché raggiungano la temperatura ambiente (nel giro di circa 30 minuti). Ciascun flaconcino di Fabrazyme è esclusivamente monouso.

Ricostituzione

Fabrazyme 35 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ricostituire ciascun flaconcino di Fabrazyme 35 mg con 7,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili. Evitare un impatto energetico dell'acqua per iniezioni sulla polvere ed evitare la formazione di schiuma. Questo si ottiene attraverso una lenta aggiunta per gocciolamento dell'acqua per iniezioni lungo la superficie interna del flaconcino e non direttamente sul farmaco liofilizzato. Ruotare ed inclinare delicatamente ciascun flaconcino. Non capovolgere, ruotare forte né agitare il flaconcino.

Fabrazyme 5 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Ricostituire ciascun flaconcino di Fabrazyme 5 mg con 1,1 mL di acqua per preparazioni iniettabili. Evitare un impatto energetico dell'acqua per iniezioni sulla polvere ed evitare la formazione di schiuma. Questo si ottiene attraverso una lenta aggiunta per gocciolamento dell'acqua per iniezioni lungo la superficie interna del flaconcino e non direttamente sul farmaco liofilizzato. Ruotare ed inclinare delicatamente ciascun flaconcino. Non capovolgere, ruotare forte né agitare il flaconcino.

La soluzione ricostituita contiene 5 mg di agalsidasi beta per ogni mL ed ha l'aspetto di una soluzione trasparente ed incolore. Il pH della soluzione ricostituita è di circa 7,0. Prima dell'ulteriore diluizione, ispezionare a vista la soluzione ricostituita all'interno di ciascun flaconcino per escludere la presenza di materiale particellare e di alterazioni del colore. Non usare la soluzione se presenta particelle estranee o se è alterata nel colore.

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

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

Diluizione

Fabrazyme 35 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Prima di aggiungere il volume ricostituito di Fabrazyme necessario per la dose da somministrare al paziente, si consiglia di asportare un volume equivalente di soluzione di cloruro di sodio 0,9% per somministrazione endovenosa dalla sacca per infusione.

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

Aspirare lentamente 7,0 mL di soluzione ricostituita da ogni flaconcino (pari a 35 mg), fino a giungere al volume totale richiesto per la dose da somministrare al paziente. Non usare aghi provvisti di filtro ed evitare la formazione di schiuma.

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

Fabrazyme 5 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Prima di aggiungere il volume ricostituito di Fabrazyme necessario per la dose da somministrare al paziente, si consiglia di asportare un volume equivalente di soluzione di cloruro di sodio 0,9% per somministrazione endovenosa dalla sacca per infusione.

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

Aspirare lentamente 1,0 mL di soluzione ricostituita da ogni flaconcino (pari a 5 mg), fino a giungere al volume totale richiesto per la dose da somministrare al paziente. Non usare aghi provvisti di filtro ed evitare la formazione di schiuma.

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

Somministrazione

Si raccomanda di somministrare la soluzione diluita attraverso un filtro in linea a basso legame proteico di 0,2 µm, per asportare qualunque particella proteica, che non causerà alcuna perdita di attività dell'agalsidasi beta. L'iniziale velocità di infusione non deve superare 0,25 mg/min (15 mg/ora), per ridurre al minimo la potenziale insorgenza di reazioni connesse all'infusione. Dopo aver appurato la tolleranza del paziente, è possibile accrescere gradualmente la velocità di infusione nelle successive infusioni.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Paesi Bassi

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

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

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

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

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 agosto 2001

Data dell'ultimo rinnovo: 03 agosto 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Genzyme Corporation
45, 51, 68, 74, 76 e 80 New York Avenue
Framingham
MA 01701 Stati Uniti

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'uso a domicilio di FABRAZYME in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato Membro dove FABRAZYME è in commercio, tutti gli operatori sanitari (HCP- Healthcare Professional) che dovranno prescrivere FABRAZYME abbiano ricevuto il seguente materiale educativo, che include le guide per l'HCP e per il paziente/la persona che presta le cure:

Materiale educativo per l'HCP:

Il materiale educativo per l'HCP include i seguenti elementi:

- la guida per l'HCP
- il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Guida per l'HCP:

al fine di ridurre al minimo il rischio di reazioni di ipersensibilità ed errori terapeutici dell'infusione a domicilio, la guida dell'HCP contiene le seguenti informazioni chiave di sicurezza a supporto degli HCP (prescrittore e/o chi somministra FABRAZYME) nella gestione dei pazienti che ricevono a domicilio FABRAZYME:

Informazioni per l'HCP che prescrive FABRAZYME:

- informazioni sul rischio di errori terapeutici potenzialmente correlati all'uso a domicilio di FABRAZYME,
- criteri per determinare l'idoneità all'infusione a domicilio,
- utilizzo del registro,
- informazioni sulla necessità di fornire il materiale per i pazienti a tutti i pazienti che ricevono infusioni domiciliari di FABRAZYME.

Informazioni per l'HCP che somministra FABRAZYME:

- Informazioni sul rischio di errori terapeutici potenzialmente correlati all'uso a domicilio di FABRAZYME con particolare attenzione alle azioni necessarie per prevenire errori terapeutici che possono verificarsi a domicilio,
- informazioni sul rischio di reazioni di ipersensibilità inclusi segni e sintomi di ipersensibilità e le azioni raccomandate per quando si manifestano i sintomi,
- utilizzo del registro,
- informazioni sulla preparazione e somministrazione dell'infusione di FABRAZYME,
- formazione sulla preparazione e somministrazione dell'infusione di FABRAZYME (per i pazienti che intendono somministrarsi autonomamente il prodotto),
- informazioni sulla necessità di fornire il materiale per i pazienti a tutti i pazienti che ricevono infusioni a domicilio di FABRAZYME.

Materiale educativo per il paziente:

Il materiale educativo per il paziente include i seguenti elementi:

- la guida per il paziente,
- il foglio illustrativo.

Guida per il paziente:

La guida per il paziente contiene i seguenti elementi:

- informazioni sul rischio di reazioni di ipersensibilità inclusi segni e sintomi di ipersensibilità e le azioni raccomandate per quando si manifestano i sintomi,
- utilizzo del registro,

- chiare istruzioni dettagliate sulla ricostituzione e sulla somministrazione del prodotto (applicabile solo a coloro che si somministrano autonomamente il prodotto).

Agenzia Italiana del Farmaco