

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FABRAZYME 35 mg infüzyonluk çözelti için konsantre toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir FABRAZYME flakonu 35 mg agalsidaz beta içerir. 7.2 ml enjeksiyonluk su ile çözülmesi sonrasında, her bir FABRAZYME flakonu 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalsidaz beta içerir. Çözülmüş ürün tekrar seyreltilmelidir. (Bkz. Bölüm 6.6)

Yardımcı maddeler:

Mannitol.....222 mg
Sodyum fosfat monobazik monohidrat.....20,4 mg
Sodyum fosfat dibazik heptahidrat.....59,2 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için konsantre toz
Beyaz ila beyazımsı liyofilize kütle veya toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FABRAZYME, Fabry hastalığı (alfa-galaktozidaz A eksikliği) teşhisi konmuş hastalarda uzun süreli enzim replasman tedavisinde endikedir.

Fabrazyme, yetişkinler, 8 yaş ve üstü çocuk ve gençlerde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi:

FABRAZYME tedavisi, Fabry hastalığı veya diğer kalıtsal metabolik hastalıkların tedavisinde deneyimli olan doktorlar tarafından takip edilmelidir.

FABRAZYME için önerilen doz, intravenöz infüzyon yoluyla, vücut ağırlığına göre, her 2 haftada bir kez uygulanacak olan 1 mg/kg'dır (Bkz. Bölüm 6.6).

Klinik çalışmalarda alternatif doz rejimleri kullanılmıştır. Bu çalışmalardan birinde 6 ay süreyle her 2 haftada bir kez uygulanan 1 mg/kg başlangıç dozunu takiben, 2 haftada bir kez uygulanan 0.3 mg/kg'lık dozun bazı hastalarda belli hücre tiplerinde GL-3 klirensini

sağladığı gösterilmiştir, ancak bu bulguların uzun dönem klinik önemi henüz bilinmemektedir.

Tedaviye başlandığı dönemdeki infüzyon hızı, infüzyona bağlı reaksiyonların oluşma potansiyelini en aza indirmek amacıyla, 0.25 mg/dakika'dan (15 mg/saat) daha hızlı olmamalıdır. Hasta toleransı oluşuktan sonra, infüzyon hızı birbirini izleyen infüzyonlarda kademeli olarak artırılabilir.

Evde Fabrazyme infüzyonu, infüzyonlarını iyi tolere eden hastalar için düşünülmelidir. Hastanın evde infüzyon alma kararı, tedavi eden doktorun kararı ve tavsiyeleri sonucunda verilmelidir. Fabrazyme infüzyonunun, evde hasta ya da hasta bakıcısı tarafından uygulanması, klinik ortamda bir sağlık çalışanı tarafından verilecek eğitimi gerektirmektedir. Hasta ya da hasta bakıcı, infüzyon tekniği ve tedavi ajandasının tutulması konusunda eğitilecektir. Hasta infüzyon sırasında advers etki ile karşılaştığında **derhal infüzyonu durdurmalı** ve bir sağlık çalışanına başvurmalıdır. Daha sonraki infüzyonların klinik ortamda yapılmasına gerek olabilir. Doz ve infüzyon hızı, evdeyken sabit kalmalı ve sağlık çalışanı gözetiminde olmadan değiştirilmemelidir.

Uygulama şekli:

İntravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

Aseptik teknik kullanılmalıdır.

Sulandırma

Her bir FABRAZYME 35 mg flakonu 7.2 ml enjeksiyonluk su ile, toz ile birden bire karışmasını önlemek amacıyla yavaşça karıştırılarak ve köpük oluşmamasına dikkat edilerek sulandırılır. Enjeksiyonluk suyu liyofilize kütlenin üzerine doğrudan değil, flakonun iç yan duvarına damlatarak ilave ediniz. Her bir flakonu eğerek yavaş yuvarlak hareketlerle karıştırınız. Flakonu ters çevirmeyiniz, döndürmeyiniz ve çalkamayınız.

Elde edilen berrak, renksiz çözelti 5 mg/ml agalsidaz beta içermektedir. Sulandırılmış ürünün pH'ı ise yaklaşık 7.0'dir.

Çözelti seyreltilmeden önce, her bir flakon yabancı maddeler ve renklenme açısından göz ile kontrol edilir. Yabancı madde içeren veya renklenme görülen flakonlar kesinlikle **kullanılmamalıdır**. Protein partiküllerinin oluşumunu en aza indirmek için çözölmüş flakonlar hemen seyreltilmelidir.

Kullanılmamış çözeltiler ve atıklar lokal prosedürler doğrultusunda atılmalıdır.

Seyreltme

Hastanın kullanım dozuna göre sulandırılmış olan FABRAZYME'ı eklemeyen önce infüzyon torbasından eşit hacimde % 0.9 NaCl (i.v.) alınması önerilir. Hava/sıvı kaçağını

önlemek için infüzyon torbasındaki fazla havayı boşaltınız. Hasta için gerekli toplam dozu tamamlayana kadar her bir flakondan 7.0 ml (35 mg'a eşdeğer) çözelti alınarak, gerekli miktarda olan çözelti hazırlanır. Filtre iğnesi kullanmayınız ve köpük oluşumundan sakınınız.

Hazırlanan çözeltiyi, % 0.9 NaCl (i.v.) solüsyonu içine ilave ederek (hava boşluğu kalmayacak şekilde) tavsiye edilen 0.05 mg/ml ve 0.7 mg/ml değerine ulaşmak için seyreltiniz. Bireysel doza göre % 0.9 NaCl (i.v.) solüsyonunun toplam hacmini belirleyiniz. (50 ml ile 500 ml arasında). 35 mg'ın altındaki dozlar için min. 50 ml. 35 mg-70 mg arasındaki dozlar için min. 100 ml, 70 mg-100 mg arasındaki dozlar için min 250 ml ve 100 mg'ın üzerindeki dozlar için 500 ml solüsyon kullanınız. Seyreltilmiş çözeltiyi karıştırmak için infüzyon torbasını yavaşça ters çeviriniz veya hafifçe masaj etkisiyle karıştırınız. Infüzyon torbasını şiddetli bir şekilde çalkalamayınız.

Uygulama

Seyreltilmiş çözeltinin infüzyonu sırasında herhangi bir protein partikülünün geçişini engellemek için, agalsidaz beta aktivitesini etkilemeyen, in-line 0.2 µm protein bağlayıcı filtre kullanımı önerilmektedir. Başlangıçtaki infüzyon hızı, infüzyona bağlı reaksiyonların oluşma potansiyelini en aza indirmek için, 0.25 mg/dakika'dan (15 mg/saat) daha hızlı olmamalıdır. Hastanın toleransı oluşuktan sonra, infüzyon hızı birbirini izleyen infüzyonlarda kademeli olarak artırılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

0-7 yaş arasındaki çocuklarda FABRAZYME'in güvenliliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir. Dolayısıyla bu hastalarda herhangi bir doz rejimi önerisinde bulunulamamaktadır. 8 - 16 yaş arasındaki çocuklarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üstündeki hastalarda FABRAZYME'in güvenliliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir. Dolayısıyla bu hastalarda herhangi bir doz rejimi önerisinde bulunulamamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hayatı tehdit edici boyutlarda aşırı duyarlılık (anafilaktik reaksiyon).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İmmünojenite

Agalsidaz beta (r-haGAL), rekombinant protein olduğundan enzim aktivitesi düşük veya hiç olmayan hastalarda etkin maddeye karşı IgG antikorları gelişmesi beklenmektedir. Hastaların çoğunluğu FABRAZYME'in ilk infüzyonundan sonraki 3 ay içinde r-haGAL'a karşı IgG

antikoru geliştirmiştir. İlerleyen dönemlerde, klinik çalışmalardaki seropozitif hastaların çoğunluğunun (%40) antikor seviyelerinde azalma (pik ölçümünden son ölçüme kadar titrede ≥ 4 kat azalma), %14'ünde tamamen düzelme (ardarda iki kez yapılan radyoimmünopresipitasyonda antikor saptanmamıştır) ve % 35'inde de değişiklik olmadığı gözlenmiştir.

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar

r-haGAL'a karşı antikor geliştiren hastalar, infüzyon uygulanan günün sonuna kadar veya infüzyon sırasında oluşan advers etkiler olarak tanımlanan infüzyona bağlı reaksiyonlar açısından yüksek risk taşımaktadır (Bkz. Bölüm 4.8). Bu hastalar agalsidaz betanın daha sonraki uygulaması sırasında dikkatle takip edilmeli, antikor seviyesi düzenli olarak ölçülmelidir.

Klinik çalışmalarda hastaların %67'sinde en az bir kez infüzyona bağlı reaksiyonlar görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8). İnfüzyona bağlı reaksiyonların sıklığı zaman içerisinde azalmaktadır. Klinik çalışmalarda ve devamında, infüzyona bağlı hafif ve orta dereceli reaksiyonlar; infüzyon hızının düşürülmesi ($\sim 0.15\text{mg/dk}$; 10mg/saat) ve/veya antihistaminikler, parasetamol, ibuprofen ve/veya kortikosteroidlerle yapılan ön tedavi ile kontrol altına alınmıştır.

Aşırı duyarlılık

Diğer intravenöz yolla uygulanan proteinlerde olduğu gibi, alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görülmesi olasıdır.

Hastaların çok azında ani aşırı duyarlılık (Tip I) reaksiyonlarını düşündüren bulgular görülmüştür. Eğer ciddi alerjik veya anafilaktik tipte reaksiyonlar oluşursa, FABRAZYME tedavisinin hemen kesilmesi düşünülmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Acil tedavideki mevcut medikal standartlar gözden geçirilmelidir. Yapılan bir klinik çalışmada FABRAZYME'a karşı IgE antikoru ve pozitif deri testine sahip toplam 6 hastaya dikkatlice yeniden FABRAZYME uygulanmıştır. Bu çalışmada, yeniden uygulama dozu ve infüzyon hızı düşük tutulmuştur. (terapötik dozun yarısı ve başlangıç infüzyon hızının 1/25'i). İnfüzyonu bir kez tolere eden hastada 1mg/kg terapötik doza ulaşmak için doz artırılabilir ve infüzyon hızı da yavaşça yukarı doğru titre edilerek artırılabilir.

İleri derecede böbrek hastalığı olan hastalarda

İleri derecede böbrek hastalığı olan hastalarda, FABRAZYME tedavisinin böbrekler üzerine etkisi sınırlı olabilir.

Yardımcı maddelerden mannitolün hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

Bu tıbbi ürün her 35 mg flakonda 20,4 mg Sodyum fosfat monobazik monohidrat ve 59,2 mg Sodyum fosfat dibazik heptahidrat ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç etkileşim ve *in vitro* metabolizma çalışmaları yapılmamıştır. Metabolize edilme özelliklerine dayanılarak sitokrom P450 seviyesinde ilaç-ilaç etkileşimi göstermesi beklenmemektedir.

FABRAZYME intrasellüler alfa galaktosidaz aktivitesinin teorik inhibisyon riski nedeniyle; klorokin, amiodaron, benokin veya gentamisinle birlikte uygulanmamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon) ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Fabrazyme, gerekli olmadığı sürece gebelikte kullanılmamalıdır.

FABRAZYME için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Agalsidaz beta anne sütüne geçebilir. Anne sütü yoluyla agalsidaz betaya maruz kalan yenidoğanlarda oluşabilecek etkileri gösteren veri bulunmadığından, FABRAZYME kullanımı sırasında anne sütünün kesilmesi önerilmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Yapılan çalışmalar, Fabrazyme'in fertilite bozukluğu üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek için yeterli değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FABRAZYME uygulamasının gerçekleştiği gün sersemlik, uyku hali, baş dönmesi ve bayılma oluşabileceğinden araç ve makine kullanımı üzerinde az bir etkisi görülebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki tabloda FABRAZYME ile yapılan bir klinik çalışmada, en az 1 infüzyondan en çok 5 yıla kadar 1 mg/kg doz ile tedavi edilen toplam 168 (154 erkek, 14 bayan) hastada, FABRAZYME ile ilişkili advers reaksiyonlar, organ-sistem sınıflaması ve görülme sıklığına göre (çok yaygın: $\geq 10\%$; yaygın $\geq 1/100$ 'den $< 1/10$ 'a; yaygın olmayan $\geq 1/1.000$ 'den $< 1/100$ 'e) listelenerek verilmiştir. Sadece bir hastada gelişen advers olay az sayıda hastanın tedavi edilmiş olması göz önünde bulundurularak yaygın olmayan şeklinde sınıflandırılmıştır.

Sadece pazarlama sonrası dönemde rapor edilen advers olaylar, sıklık kategorisinde "bilinmeyen" olarak yer almaktadır. Advers reaksiyonlar şiddet olarak çoğunlukla hafif ile orta derecededir.

Organ Sistem Sınıflaması	Çok Yaygın	Yaygın:	Yaygın olmayan:	Bilinmeyen
Enfeksiyonlar ve infestasyonlar		Nazofarenjit	Rinit	
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Anafilaktik reaksiyon
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, parestezi	Baş dönmesi, uykululuk hali, duyu azalması, yanma hissi, halsizlik, bayılma	Hastanın uyarıları olduğundan daha şiddetli olarak algılaması (hiperestezi), titreme	
Göz hastalıkları		Göz yaşı salgısında artış	Gözde kaşıntı, oküler hiperemi	
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Kulak çınlaması, baş dönmesi	Kulakta şişme, kulak ağrısı	
Kardiyak hastalıkları		Taşikardi, çarpıntı, bradikardi	Sinus bradikardi	
Vasküler hastalıkları		Al basması (flushing), hipertansiyon, solgunluk, hipotansiyon, sıcak basması	Periferal soğukluk	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Dispne, burun tıkanıklığı, boğaz sıkışması hissi, hırıltılı solunum, öksürük, nefes darlığında alevlenme	Bronkospazm, faringolaringeal ağrı, rinore, taşipne, üst solunum yolu tıkanıklığı	Hipoksi
Gastrointestinal hastalıkları	Bulantı, kusma	Karın ağrısı, üst karın ağrısı, karında rahatsızlık hissi, midede rahatsızlık hissi, oral duyu azalması, diyare	Hazımsızlık, yutma güçlüğü	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Kaşıntı, ürtiker, döküntü, eritem, genel kaşıntı, anjiyonörotik ödem, yüzde şişkinlik, makülopapüler döküntü	Livedo reticularis, eritematöz döküntü, kaşıntılı döküntü, ciltte renklenme, cilt rahatsızlıkları,	Lökositoklastik vaskülit
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		Ekstremitelerde ağrı, kas ağrısı, sırt ağrısı, kas spazmı, eklem ağrısı, kas sıkışması, iskelet kas sertliği	Kas iskelet ağrısı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Titreme, yüksek ateş, üşüme hissi	Yorgunluk, göğüs rahatsızlıkları, sıcak basması, periferal ödem, ağrı, halsizlik, göğüs ağrısı, yüz ödemi, hipertermi	Sıcak basması ve üşüme, grip benzeri hastalık, infüzyon alanı ağrısı, infüzyon alanı reaksiyonları, enjeksiyon bölgesi trombozu, kızgınlık, ödem	

Araştırmalar				Oksijen satürasyonunda azalma
≥%1: 2 veya daha fazla hastada etkinin görüldüğünü ifade eder. Advers olay terminolojisi MedDRA (Ruhsatlandırma için Tıp Sözlüğü) ve IEGM Terimler Sözlüğü baz alınarak hazırlanmıştır.				

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar sıklıkla ateş ve titremedir. Ayrıca bunlara ek olarak hafif ila orta derecede dispne, hipoksi (oksijen satürasyonunda azalma), boğaz sıkışması, göğüs sıkışması, sıcak basması, kaşıntı, ürtiker, yüz ödemi, anjiyonörotik ödem, rinit, bronşiyal konstriksiyon, taşipne, hırıltılı soluma, hipertansiyon, hipotansiyon, taşikardi, çarpıntı, karın ağrısı, bulantı, kusma, ekstremitelerde ağrı da dahil olmak üzere infüzyona bağlı ağrı, miyalji ve baş ağrısı gibi diğer belirtiler de görülmüştür.

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar infüzyon hızının düşürülmesi ile birlikte non-steroid anti-inflamatuar ilaçların, antihistaminiklerin ve/veya kortikosteroidlerin verilmesi ile kontrol altına alınmıştır. Hastaların %67'sinde infüzyona bağlı reaksiyonların en az biri görülmüştür. Bu reaksiyonların sıklığı zaman içerisinde azalmaktadır. İnfüzyona bağlı reaksiyonların büyük çoğunluğunun IgG antikorlarının oluşumu ve/veya kompleman aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Sınırlı sayıda hastada IgE antikorları saptanmıştır (Bakınız Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Sınırlı sayıdaki bilgiler FABRAZYME tedavisinin 7 yaş üstü pediyatrik hastalardaki güvenlik profilinin yetişkinlerde görülenden farklı olmadığına işaret etmektedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Klinik çalışmalarda vücut ağırlığına göre 3 mg/kg'lık doza kadar kullanılmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Agalsidaz beta, insan α -galaktosidaz A'nın rekombinant formudur ve rekombinant DNA teknolojisi ile memeli Çin Hamster Yumurtalık (Mammalian Chinese Hamster Ovary / CHO) hücre kültürü kullanılarak üretilmiştir. Rekombinant formun aminoasit sırası ile onu kodlayan nükleotid sırası doğal α -galaktosidazla aynıdır.

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: sindirim kanalı ve metabolizma ürünleri – enzimler
ATC kodu: A16AB04

Fabry hastalığı, hem erkekleri hem de kadınları etkileyen, ilerleyici, kalıtsal heterojen ve multisistemik bir bozukluktur. α -galaktosidaz enzim aktivitesinin azalması ile karakterizedir. Azalmış veya yok olmuş α -galaktosidaz aktivitesi, GL-3'ün endotelial ve parankimal hücrelerin lizozomları da dahil olmak üzere, bir çok hücre tipinde birikmesi ile sonuçlanır ve renal, kardiyak, serebrovasküler komplikasyonlar ile sonuçlanan hayatı tehdit edici klinik

tablolar ortaya çıkar. Enzim replasman tedavisinin amacı, dokularda birikmiş olan maddeyi hidrolize edecek yeterli enzim aktivitesi seviyesini sağlamak, dolayısıyla önleme, dengeleme veya bu organlardaki ilerleyen bozukluğu geri dönüşümsüz hasarlar oluşmadan geri dönüştürebilmektir.

İntravenöz infüzyondan sonra, agalsidaz beta dolaşım sisteminden hızlıca uzaklaştırılır ve muhtemelen vasküler endotel ve parankimal hücrelerdeki mannoz-6 fosfat, mannoz ve asialoglikoprotein reseptörleri ile lizozomlara alınır.

FABRAZYME'in etkinlik ve güvenliliği, çocuklarda yapılan bir çalışma, bir doz belirleme çalışması, iki çift kör plasebo kontrollü çalışma ve erkek ve kadınlarda yapılan açık etiketli uzatma çalışmaları ile belirlenmiştir.

Doz belirleme çalışmalarında her iki haftada bir 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg ve 3.0 mg/kg uygulanan doz rejimi ile her iki günde bir 1.0 mg/kg ve 3.0 mg/kg uygulanan doz rejimi değerlendirilmiştir. Kullanılan tüm doz rejimlerinde böbrek, kalp, deri ve plazmada GL-3'ün önemli derecede azaldığı gözlenmiştir. Plazma GL-3 doza bağlı olarak atılmakta fakat 0.3 mg/kg'lık dozda bu atılım daha az tutarlı olmaktadır. Buna ek olarak infüzyona bağlı reaksiyonlar da doza bağlı olarak gelişmektedir.

İlk plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, 20 haftalık tedavi sonrasında FABRAZYME, böbrek vasküler endotelinden GL-3 atılımında etkili bulunmuştur. Bu atılım FABRAZYME ile tedavi edilen hastaların % 69'unda (20/29) gözlenmiş fakat hiçbir plasebo hastasında gözlenmemiştir ($p<0.001$). Bu bulgu daha sonra plasebo ve agalsidaz beta uygulanmış hastaların karşılaştırıldığı çalışmada, kalp, deri ve böbrekte kombine olarak ve her bir organda tek başına gözlenen GL-3 birikmesindeki anlamlı derecede istatistiksel bir düşüş ile de desteklenmiştir ($p<0.001$). GL-3'ün agalsidaz beta tedavisi ile böbrek vasküler endotelinden devam eden atılımı bu çalışmanın açık etiketli uzatma çalışmasında gösterilmiştir. 6 hafta sonunda elde edilen verilerle 49 hastanın 47 sinde (% 96) ve çalışma sonunda (toplam 5 yıllık tedavi) 8 hastanın 8'inde (% 100) bu durumunun elde edildiği gösterilmiştir. Böbreklerdeki farklı hücre tiplerinden de GL-3 atılımı sağlanmıştır. Tedavi ile plazma GL-3 seviyeleri hızla normale dönmekte ve 5 yıl boyunca normal düzeyde kalmaktadır.

Glomerüler filtrasyon hızı, serum kreatinin seviyesi ve proteinüri ile ölçülen renal fonksiyon hastaların çoğunluğunda stabil kalmaktadır. Bununla birlikte, FABRAZYME tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi, ileri evre renal hastalığı bulunan hastalarda sınırlı kalmıştır.

Nörolojik semptom ve bulgular üzerine etkilerini gösteren özel bir çalışma yapılmamış olmasına karşın, elde edilen sonuçlar enzim replasman tedavisi alan hastaların ağrılarında azalma ve hayat kalitesinde düzelme olduğuna işaret etmektedir.

Farklı bir çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada 82 hasta takip edilmiş ve FABRAZYME'in renal, kardiyak ve serebrovasküler hastalıklar ile ölümleri azaltıp azaltmadığı araştırılmıştır. FABRAZYME ile tedavi edilen hastalarda klinik olay görülme oranının plasebo alan hastalardan önemli oranda düşük olduğu gösterilmiştir. [risk azalması: %53 tedavi amaçlı popülasyon ($p=0.0577$); risk azalması : %61 protokol popülasyonu ($p=0.0341$)]. Bu sonuçlar renal, kardiyak ve serebrovasküler olaylar için geçerli bulunmuştur.

Bu çalışmalar, iki haftada bir 1 mg/kg FABRAZYME tedavisinin, erken ve ilerlemiş Fabry hastalığı olan kişilerde önemli klinik durumlar üzerine klinik faydalarının olduğunu göstermektedir. Bu durum yavaş ilerlediği için erken tanı ve tedavi en iyi sonuçların alınması açısından büyük önem taşımaktadır.

21 erkek hastanın dahil edildiği farklı bir çalışmada, böbrek ve cilt dokularından GL-3 klirensinin takibinde alternatif dozlar kullanılmıştır. 24 hafta süreyle iki haftada bir kez uygulanan 1 mg/kg'lık tedavi dozunun ardından, 18 ay süreyle iki haftada bir kez uygulanan 0.3 mg/kg'lık doz rejimi ile hastaların büyük çoğunluğunda böbrek kapiler endoteli, böbreğin diğer hücreleri ve ciltte (yüzeysel deri kapiler endoteli) GL-3 atılımının korunduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte düşük doz alan bazı hastalarda IgG antikorları, GL-3 atılımında rol oynayabilir. Çalışma metodunun sınırlılıkları nedeniyle (az sayıda hasta dahil edilmiştir), idame doz rejimi hakkında kesin sonuçlar bulunmamaktadır. Ancak bu bulgular dozun iki haftada bir kez 0.3 mg/kg'a düşürülmesinin bazı hastalarda GL-3 klirensinin korunduğuna işaret etmektedir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda yürütülen açık etiketli çalışmada, Fabry hastalığı bulunan 16 hasta (8-16 yaşları arasında, 14 erkek, 2 kadın) bir yıl süreyle tedavi edilmiştir. Çalışma başlangıcında GL-3 birikimi olan tüm hastalarda yüzeysel deri vasküler endotelinden GL-3 atılımının sağlandığı gösterilmiştir. Çalışma başlangıcında 2 kadın hastada yüzeysel deri vasküler endotelinde GL-3 birikimi çok az olduğundan veya hiç bulunmadığından bu sonuçların sadece erkek hastalar için geçerli olduğu düşünülmelidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

FABRAZYME intravenöz infüzyon yoluyla uygulandığından sindirim sisteminde emilimi söz konusu değildir.

Dağılım:

Yetişkin hastalara vücut ağırlıklarına göre kilogram başına 0.3, 1.0 ve 3.0 mg olarak intravenöz yolla uygulanan agalsidaz beta sonrasında, klirensde düşüş nedeniyle eğri altı alan (EAA) değerleri orantılı dozdan daha fazla artış göstermiştir. Bu da doymuş klirensi göstermektedir. Eliminasyon yarı ömrü doza bağlıdır ve 45 ila 100 dakika arasında değişmektedir.

Erişkin hastalara 2 haftada bir kez vücut ağırlığına göre verilen 1 mg/kg'lık dozun yaklaşık 300 dakika süren intravenöz infüzyon yolu ile uygulanması sonrasında, ortalama C_{max} plazma konsantrasyonu 2000–3500 ng/ml değerleri arasında değişirken, EAA_{inf} 370 - 780 µg.dk/ml değerleri arasında bulunmuştur. Diğer yandan dağılım hacmi (V_{ss}) 8.3-40.8 l/kg, plazma klirensi 119 – 345 ml/dk/kg ve eliminasyon yarı ömrü ise 80-120 dk arasında bulunmuştur.

FABRAZYME'in farmakokinetiği aynı zamanda 15 pediyatrik hastada da (8.5-16 yaşları arasında ve 27.1-64.9 kg ağırlığı arasında) değerlendirilmiştir. Agalsidaz klirensi bu popülasyonda vücut ağırlığından etkilenmemiştir. Çalışma başlangıcında klirens 77 ml/dk,

kararlı durum dağılım hacmi (Vss) 2.61 ve yarılanma ömrü 55 dk olarak belirlenmiştir. IgG serokonversiyonundan sonra klirens 35 ml/dk'ya düşerken, dağılım hacmi 5.41'e, yarılanma ömrü ise 240 dakikaya yükselmiştir. Serokonversiyon sonrası gözlenen bu değişikliklere bağlı net etki EAA ve Cmax değerlerine dayanarak ilaca maruziyetin 2-3 kat artış göstermesidir. Serokonversiyon sonrası ilaca maruziyette artış görülen hastaların hiçbirinde beklenmeyen güvenlik sorununa rastlanmamıştır.

Biyotransformasyon:

Agalsidaz beta bir proteindir ve peptid hidrolizi ile metabolize edilmesi beklenmektedir. Dolayısıyla, karaciğer fonksiyon bozukluğunun agalsidaz beta farmakokinetiğini klinik olarak anlamlı ölçüde etkilemesi beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Agalsidaz betanın renal eliminasyonu, atılım için minör bir yol olarak düşünülmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik olmayan veriler, güvenlik farmakolojisi, tek doz toksisitesi, tekrarlayan doz toksisitesi ve embriyonal/fötal toksisite üzerine yapılan çalışmalar insanlara yönelik özel bir zararlı etkiye işaret etmemektedir. Gelişimin diğer aşamalarına ait çalışmalar yapılmamıştır. Genotoksik veya karsinogenik potansiyeli olduğu düşünülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Sodyum Fosfat Monobazik, monohidrat
Sodyum Fosfat Dibazik, heptahidrat

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından, FABRAZYME diğer tıbbi ürünlerle aynı infüzyon setinde karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Raf Ömrü : 36 Ay

Çözme ve seyreltme:

Mikrobiyolojik açıdan ürün bekletilmeden kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacaksa, saklama ve kullanım öncesi koşullar kullanıcının sorumluluğundadır. Flakon içerisinde bulunan bu karışım asla saklanmamalı ve derhal seyreltilmelidir. Sadece seyreltilmiş olan karışım buzdolabında (2°C - 8°C) 24 saat süreyle saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2 – 8 °C’de, buzdolabında saklayınız.

Sulandırılmış ilacın saklama koşulları için Bölüm 6.3’e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 ml’lik, Tip I, cam flakon

Silikonize bütül tıpa

Aluminyum / Flip-off kapaşon

1 flakonluk ambalajlarda satışa sunulmuştur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

İnfüzyonluk konsantre çözelti için toz önce enjeksiyonluk su ile sulandırılır ve %0.9’luk NaCl (i.v.) ile seyreltilerek intravenöz infüzyon yolu ile uygulanır.

Hastanın vücut ağırlığına göre belirlenen miktardaki flakon buzdolabından çıkarılır ve oda sıcaklığına gelmesi beklenir. (yaklaşık 30 dakika)

Her bir FABRAZYME flakonu tek kullanımlıktır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Genzyme Europe B.V. Hollanda lisansı ile Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. No: 193 Levent-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

118/76

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.11.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ