

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FABRAZYME 35 mg infüzyonluk çözelti için konsantre toz
Steril

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.

Yardımcı maddeler:

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, doğrulanmış bir Fabry hastalığı (alfa-galaktosidaz A eksikliği) tanısı almış hastalarda uzun süreli enzim replasman tedavisinde endikedir.
FABRAZYME, yetişkinler, 8 yaş ve üstü çocuk ve adolesanlarda 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.

Klinik çalışmalarda daha düşük doz rejimleri kullanılmıştır. Bu çalışmalardan yetişkin erkek hastalarda yürütülen 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/dakikadan (15 mg/saat) daha hızlı olmamalıdır. Hasta toleransı oluştuğundan sonra, infüzyon hızı birbirini izleyen infüzyonlarda kademeli olarak artırılabilir.

Uygulama şekli:

İntravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

İnfüzyonluk çözelti için konsantre toz enjeksiyonluk su ile sulandırılmalı, %0,9'luk sodyum klorür intravenöz çözelti ile seyreltilmeli ve intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

Hastanın vücut ağırlığına göre sulandırılacak flakon sayısı belirlenir ve buzdolabından gerekli sayıda flakon çıkarılarak oda sıcaklığına gelmesi beklenir (yaklaşık 30 dakika). Her bir FABRAZYME flakonu tek kullanımlıktır.

Aseptik teknik kullanılmalıdır.

Sulandırma

Her bir FABRAZYME 35 mg flakonu 7,2 ml enjeksiyonluk su ile, toz ile birdenbire 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 çalkalamayınız.

Elde edilen berrak, renksiz çözelti 5 mg/ml agalsidaz beta içermektedir. Sulandırılmış çözeltinin pH'ı ise yaklaşık 7,0'dir.

Çözelti seyreltilmeden önce, her bir flakonun içindeki çözelti partikül maddeler ve renk değişikliği açısından göz ile kontrol edilir. Yabancı madde içeren veya renk değişikliği görülen flakonlar kesinlikle kullanılmamalıdır. Zaman ilerledikçe protein partiküllerinin oluşumunu en aza indirmek için çözülmüş flakonlar hemen seyreltilmelidir.

Kullanılmamış çözeltiler ve atıklar lokal prosedürler doğrultusunda atılmalıdır.

Seyreltme

Hastanın kullanım dozuna göre sulandırılmış olan FABRAZYME'yi eklemeyen önce infüzyon torbasından eşit hacimde %0,9 sodyum klorür intravenöz çözelti alınması önerilir. Hava/sıvı kaçağını önlemek için infüzyon torbasındaki fazla havayı boşaltınız. Hasta dozu için gerekli toplam hacme kadar her bir flakondan 7,0 ml (35 mg'a eşdeğer) çözelti alınız. Filtre iğnesi kullanmayınız ve köpük oluşumundan sakınınız.

Sulandırılmış çözeltiyi, %0,9 sodyum klorür intravenöz çözeltisi içine yavaşça ve doğrudan enjekte ederek (hava boşluğu kalmayacak şekilde) 0,05 mg/ml ve 0,7 mg/ml aralığındaki son konsantrasyona ulaşmak için seyreltiniz. Bireysel doza bağlı infüzyon için %0,9 sodyum klorür çözeltisinin toplam hacmini (50 ml ile 500 ml arasında) belirleyiniz. . 35 mg'ın

altındaki dozlar için minimum 50 ml, 35 mg-70 mg arasındaki dozlar için minimum 100 ml, 70 mg-100 mg arasındaki dozlar için minimum 250 ml ve 100 mg'ın üzerindeki dozlar için 500 ml çözelti kullanınız. Seyreltilmiş çözeltiyi karıştırmak için infüzyon torbasını yavaşca ters çeviriniz veya hafifçe masaj etkisiyle karıştırınız. İnfüzyon torbasını sallamayınız veya şiddetli bir şekilde çalkalamayınız.

Uygulama

Seyreltilmiş çözeltinin infüzyonu sırasında herhangi bir protein partikülünün geçişini engellemek için, agalsidaz beta aktivitesinde herhangi bir kayba yol açmayan, düz eksenli düşük protein bağlayıcı 0,2 µm filtre kullanımı önerilmektedir. Başlangıçtaki infüzyon hızı, infüzyona bağlı reaksiyonların oluşma potansiyelini en aza indirmek için, 0,25 mg/dakikadan (15 mg/saat) daha hızlı olmamalıdır. Hastanın toleransı oluşuktan sonra, infüzyon hızı birbirini izleyen infüzyonlarda kademeli olarak artırılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

FABRAZYME'in 0-7 yaş arasındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliliği henüz belirlenmemiştir. Güncel mevcut veriler Bölüm 5.1 ve 5.2'de anlatılmıştır, ancak 5 ile 7 yaş arasındaki çocuklarda pozolojisi tavsiyesi yapılamamaktadır. 0-4 yaş arasındaki çocuklar için hiçbir veri bulunmamaktadır. 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 Bölüm 6.1'de verilen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hayatı tehdit edici boyutlarda aşırı duyarlılık (anafilaktik reaksiyon).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İmmünojenite

Agalsidaz beta (r-hαGAL), rekombinant protein olduğundan rezidüel 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-hαGAL'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 (art arda iki kez yapılan

radyoimmunopresipitasyonda (RIP) antikor saptanmamıştır) ve %35'inde de değişiklik olmadığı gözlenmiştir.

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar

r-hαGAL'a karşı antikor geliştiren hastalarda, infüzyon gününde meydana gelen herhangi bir ilişkili advers etki olarak tanımlanan infüzyona bağlı reaksiyonlar görülme potansiyeli daha yüksektir.. Bu hastalar yeniden agalsidaz beta uygulaması sırasında dikkatli şekilde tedavi edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8). Antikor durumu düzenli olarak takip edilmelidir.

Klinik çalışmalarda hastaların %67'sinde en az bir kez infüzyona bağlı reaksiyonlar görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8). İnfüzyona bağlı reaksiyonların sıklığı zaman içerisinde azalmıştır . Klinik çalışmalar sırasında agalsidaz beta ile tedavi sırasında infüzyona bağlı hafif ve orta dereceli reaksiyonların izlendiği hastalar infüzyon hızının düşürülmesi (~0,15 mg/dk; 10 mg/saat) ve/veya antihistaminikler, parasetamol, ibuprofen ve/veya kortikosteroidlerle yapılan ön tedavi ile tedaviye devam edebilmiştir.

Aşırı duyarlılık

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

Az sayıda hastada ani (Tip I) aşırı duyarlılık reaksiyonlarını düşündüren reaksiyonlar 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 antikor testi pozitif olan 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 başlangıçta önerilen standart hızın 1/25'i). İnfüzyonu bir kez tolere eden hastada 1 mg/kg terapötik doza ulaşmak için doz artırılabilir ve infüzyon hızı da tolere edildikçe 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.

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 aracılı ilaç-ilaç etkileşimi göstermesi beklenmemektedir.

FABRAZYME intrasellüler alfa galaktosidaz A 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

Gebe kadınlarda agalsidaz beta kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

FABRAZYME, gerekli olmadığı sürece gebelikte kullanılmamalıdır.

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

FABRAZYME'in fertilite bozukluğu üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek için çalışma yürütülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Agalsidaz beta (r-hαGAL), rekombinant protein olduğundan rezidüel enzim aktivitesi düşük veya hiç olmayan hastalarda etkin maddeye karşı IgG antikorları gelişmesi beklenmektedir. r-hαGAL'a karşı antikor geliştiren hastalarda, infüzyona bağlı reaksiyonlar (IAR) görülme potansiyeli daha yüksektir. Az sayıda hastada ani (Tip I) aşırı duyarlılık reaksiyonlarını düşündüren reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Çok yaygın bildirilen advers olaylar arasında titreme, ateş, üşüme hissi, bulantı, kusma, baş ağrısı ve parestezi yer almıştır. Hastaların %67'sinde en az bir kez infüzyona bağlı reaksiyonlar görülmüştür. Pazarlama sonrası koşullarda anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Aşağıdaki tabloda, klinik çalışmalarda en az 1 infüzyondan en çok 5 yıla kadar 2 haftada bir kez 1 mg/kg doz ile FABRAZYME tedavisi alan toplam 168 (154 erkek, 14 kadın) hastada bildirilen advers reaksiyonlar, Sistem-Organ Sınıfı ve görülme sıklığına göre (çok yaygın: $\geq 1/10$; yaygın $\geq 1/100$ ila $< 1/10$ ve yaygın olmayan $\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) listelenerek verilmiştir. Sadece bir hastada gelişen bir advers olay az sayıda hastanın tedavi edilmiş olması göz önünde bulundurularak yaygın olmayan şekilde sınıflandırılmıştır.

Sadece pazarlama sonrası dönemde rapor edilen advers olaylar, sıklık kategorisinde “bilinmeyen” (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak yer almaktadır. Advers reaksiyonlar şiddet olarak çoğunlukla hafif ile orta derecededir.

FABRAZYME tedavisi ile ilgili advers reaksiyonların insidansı

Sistem organ sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmeyen
Enfeksiyonlar ve infestasyonlar	---	Nazofarenjit	Rinit	---
Bağışıklık sistemi hastalıkları	---	---	---	Anafilaktik reaksiyon
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, parestezi	Baş dönmesi, uyku hali, hipoestezi, yanma hissi, letarji, senkop	Hiperestezi, tremor	---
Göz hastalıkları	---	Göz yaşı salgısında artış	Gözde kaşıntı, oküler hiperemi	---
Kulak ve iç kulak hastalıkları	---	Tinnitus, vertigo	Kulakta şişme, kulak ağrısı	---
Kardiyak hastalıkları	---	Taşikardi, palpasyonlar, bradikardi	Sinus bradikardi	---
Vasküler hastalıkları	---	Al basması (flushing), hipertansiyon, solgunluk, hipotansiyon, sıcak basması	Periferik soğukluk	---
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	---	Dispne, burun tıkanıklığı, boğaz sıkışması hissi, hırıltılı solunum, öksürük, dispnede 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 hiperestezi, diyare	Dispepsi, disfazi	---
Deri ve deri altı doku hastalıkları	---	Pruritus, ürtiker, döküntü, eritem, genel pruritus, anjiyonörotik	Livedo reticularis, eritamatöz döküntü, kaşıntılı döküntü, ciltte	Lökositoklastik vaskülit

		ödem, yüzde şişlik, makülopapüler döküntü	renklenme, cilt rahatsızlıkları	
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	---	Ekstremitelerde ağrı, miyalji, sırt ağrısı, kas spazmı, artralji, 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, influenza benzeri hastalık, infüzyon bölgesinde ağrı, infüzyon bölgesinde reaksiyon, enjeksiyon bölgesinde tromboz, kırgınlık, ödem	---
Araştırmalar				Oksijen satürasyonunda azalma
Bu tabloda \geq %1, 2 veya daha fazla hastada meydana gelen reaksiyonları ifade eder. Advers reaksiyon terminolojisi MedDRA (Ruhsatlandırma Faaliyetlerine İlişkin Tıbbi Sözlük) ve TİTCK Terimler Sözlüğü baz alınarak hazırlanmıştır.				

Seçili advers reaksiyonların tanımı

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar

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, pruritus, ürtiker, yüz ödemi, anjiyonörotik ödem, rinit, bronkospazm, taşipne, hırıltılı soluma, hipertansiyon, hipotansiyon, taşikardi, palpasyonlar, 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-steroidal anti-inflamatuvar 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:

Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı bilgiler FABRAZYME tedavisinin her iki haftada bir 0,5 mg/kg veya her dört haftada bir 1,0 mg/kg ile tedavi edilen 5-7 yaşlarındaki pediyatrik hastalardaki güvenilirlik profilinin, iki haftada bir 1,0 mg/kg tedavi edilen hastalardaki (7 yaş üstü) güvenilirlik profili ile benzer olduğuna işaret etmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda vücut ağırlığına göre 3 mg/kg'lık doza kadar kullanılmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

Fabry hastalığı

Fabry hastalığı hem erkekleri hem de kadınları etkileyen, ilerleyici, kalıtsal heterojen ve multisistemik bir bozukluktur. α -galaktosidaz eksikliği ile karakterizedir. Azalmış veya yok olmuş α -galaktosidaz aktivitesi, GL-3'ün endotelial ve parankimal hücreler de dahil olmak üzere birçok hücre tipinin lizozomlarında birikmesi ile sonuçlanır ve renal, kardiyak, serebrovasküler komplikasyonlar ile sonuçlanan hayatı tehdit edici klinik kötüleşmelere neden olur.

Etki mekanizması

Enzim replasman tedavisinin amacı, dokularda birikmiş olan maddeyi temizleyecek 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.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

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

Doz aralığı 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

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 çalışmada, 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, böbrek, kalp ve deride kombine olarak ve her bir organda tek başına gözlenen GL-3 birikmesindeki istatistiksel olarak anlamlı 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. Altı ay sonunda elde edilen verilerle 49 hastanın 47'sinde (%96) ve çalışma sonunda (toplamda 5 yıla varan 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 olabileceğine işaret etmektedir.

Farklı bir çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada 82 hasta takip edilmiş ve FABRAZYME'in renal, kardiyak ve serebrovasküler hastalıklar ile ölümler oranlarını 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 sonuçlar üzerine klinik faydalarının olduğunu göstermektedir. Bu hastalık yavaş ilerlediği için erken tespit ve tedavi en iyi sonuçların alınması açısından büyük önem taşımaktadır.

21 erkek hastanın dahil edildiği farklı bir çalışmada, böbrek ve deri 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 deride(yüzeyel deri kapiler endoteli) GL-3 atılımının korunduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte düşük doz alan bazı hastalarda IgG antikoları, GL-3 atılımında rol oynayabilir. Çalışma tasarımının sınırlılıkları nedeniyle (az sayıda hasta dahil edilmiştir), idame doz rejimi hakkında kesin sonuçlar bulunmamaktadır. Ancak bu bulgular dozun iki haftada bir kez uygulanan 1,0 mg/kg başlangıç dozundan sonra iki haftada bir kez 0,3 mg/kg dozun bazı hastalarda GL-3 klirensinin korunmasında yeterli olabileceğine işaret etmektedir.

Pazarlama sonrası koşullarda, tedaviye iki haftada bir 1 mg/kg doz ile başlayan ve sonrasında uzatılmış bir dönem boyunca düşük bir doz alan hastalarda deneyim kazanılmıştır. Bu hastaların bazılarında ağrı, parestezi, diyare, kardiyak, merkezi sinir sistemi ve renal tablolara ilişkin semptomların bazılarında spontan bir artış bildirilmiştir. Bildirilen bu semptomlar Fabry hastalığının doğal seyrine benzerlik göstermektedir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda yürütülen açık etiketli bir çalışmada, Fabry hastalığı bulunan 16 hasta (8-16 yaşları arasında, 14 erkek, 2 kadın) bir yıl süreyle her iki haftada bir 1,0 mg/kg ile tedavi edilmiştir. Çalışma başlangıcında GL-3 birikimi olan tüm hastalarda yüzeyel deri vasküler endotelinden GL-3 atılımının sağlandığı gösterilmiştir. Çalışma başlangıcında 2 kadın hastada yüzeyel deri vasküler endotelinde GL-3 birikimi çok az olduğundan veya hiç bulunmadığından bu sonuçların sadece erkek hastalar için geçerli olduğu dşnlmelidir.

İlave bir 5 yıllık açık etiketli pediyatrik çalışmada, majör organlarında klinik semptomlar başlamadan önce yaşları 5 ile 18 arasında değişen 31 erkek hasta randomize edilmiş ve her iki haftada bir 0,5 mg/kg ve her dört haftada bir 1,0 mg/kg olmak üzere iki düşük doz agalsidaz beta rejimi ile tedavi edilmiştir. İki tedavi grubu arasındaki sonuçlar benzerlik göstermiştir. Çalışmayı doz artırımını olmadan tamamlayan 27 hastanın 19'unun tedavisinde, yüzeyel deri kapiler endoteli GL-3 skorları sıfıra indirilmiş veya başlangıçtan sonra bütün zaman noktalarında sıfır düzeyinde tutulmuştur. Altı hastadan oluşan bir alt kümede hem başlangıçta hem de 5 yıllık böbrek biyopsileri alınmıştır. Tamamında, böbrek kapiler endoteli GL-3 skorları sıfıra indirilmiştir fakat 3 hastada bir azalmayla birlikte podosit GL-3 skorlarında oldukça değişken etkiler gözlenmiştir. On (10) hasta protokole göre doz artırım kriterlerini karşılamış, iki (2) hastanın dozu önerilen doz olan her iki haftada bir 1,0 mg/kg'a yükseltilmiştir.

5.2. Farmakokinetik zellikler

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, klirenste düşüş nedeniyle eğri altı alan (EAA) değerleri doz orantılı durumdan daha fazla artış göstermiştir. Bu da doymuş klirensi göstermektedir. Eliminasyon yarı ömrü dozdan bağımsızdır ve 45 ila 100 dakika arasında değişmektedir.

Yetişkin 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_{maks} 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, plazma klirensi 119 – 345 ml/dk ve ortalama eliminasyon yarı ömrü ise 80-120 dk arasında bulunmuştur.

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.

Pediyatrik popülasyon

FABRAZYME'in farmakokinetiği iki pediyatrik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan birinde, farmakokinetik verileri elde bulunan 8,5-16 yaşları arasında ve 27,1-64,9 kg ağırlığı arasındaki 15 pediyatrik hasta her iki haftada bir 1,0 mg/kg ile tedavi edilmiştir. Agalsidaz beta klirensi bu popülasyonda vücut ağırlığından etkilenmemiştir. Çalışma başlangıcında klirens (CL) 77 ml/dk, Vss 2.6 l ve yarı ömrü 55 dk olarak belirlenmiştir. IgG serokonversiyonundan sonra CL 35 ml/dk'ya düşerken, dağılım hacmi 5.4 l'ye, yarı ömrü ise 240 dakikaya yükselmiştir. Serokonversiyon sonrası gözlenen bu değişikliklere bağlı net etki EAA ve Cmaks değerlerine dayanarak ilaca maruziyetin 2-3 kat artış göstermesidir. Serokonversiyon sonrası ilaca maruziyette artış görülen hastaların hiçbirinde beklenmeyen güvenlilik sorununa rastlanmamıştır.

Başka bir çalışmada, her iki haftada bir 0,5 mg/kg ve her dört haftada 1,0 mg/kg iki düşük doz rejimi ile tedavi edilen, yaşları 5 ile 18 yaş arasında değişen 30 pediyatrik hastada elde edilen farmakokinetik veriler olarak, ortalama CL sırasıyla 4,6 ve 2,3 ml/dk/kg, ortalama Vss sırasıyla 0,27 ve 0,22 l/kg ve ortalama eliminasyon yarı ömrü sırasıyla 88 ve 107 dakika olmuştur. IgG serokonversiyonu sonrasında, Cmaks değerinde net olarak küçük bir düşüş (sırasıyla -%34 ve -%11'e kadar) görülmekle birlikte, Vss 1,8 ile 2,2 kat artarken, CL'de belirgin bir artış (sırasıyla +%24 ve +%6) ve EAA için herhangi bir değişim görülmemiştir (sırasıyla -%19 ve -%6).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi, tek doz toksisitesi, tekrarlayan doz toksisitesi ve embriyonal/fetal toksisite üzerine yapılan çalışmalar insanlara yönelik özel bir zararlı etkiye işaret etmemektedir. Gelişimin diğer aşamalarına ait çalışmalar yapılmamıştır. Genotoksik veya karsinojenik potansiyel beklenmemektedir.

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

36 Ay

Sulandırılmış ve seyreltilmiş çözeltiler:

Mikrobiyolojik açıdan ürün bekletilmeden kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacaksa, kullanım sırasında saklama ve kullanım öncesi koşullar kullanıcının sorumluluğundadır. Flakon içerisinde bulunan bu karışım saklanmamalı ve derhal seyreltilmelidir. Sadece seyreltilmiş olan çözelti 2°C - 8°C'de 24 saate varan süreyle saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2 – 8 °C) saklayınız.

Sulandırılmış ve seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 ml'lik, Tip I, cam flakon

Silikonize bütül tıpa

Alüminyum / Flip-off kapışon

1 flakonluk ambalajlarda satışı sunulmuştur.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Genzyme Europe B.V. Hollanda lisansı ile Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Esentepe Mah. Büyükdere Cad.

193 Apt. No: 193/11

Şişli-İstanbul

Tel: (212) 339 10 00

Faks: (212) 339 11 99

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

11.05.2020