

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Fabrazyme 35 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.  
Fabrazyme 5 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Fabrazyme 35 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas af Fabrazyme inniheldur sem samsvarar 35 mg af agalsíðasa beta. Eftir blöndun með 7,2 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur hvert hettuglas af Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) af agalsíðasa beta. Blönduna verður að þynna frekar (sjá kafla 6.6).

### Fabrazyme 5 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas af Fabrazyme inniheldur sem samsvarar 5 mg af agalsíðasa beta. Eftir blöndun með 1,1 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur hvert hettuglas af Fabrazyme 5 mg/ml af agalsíðasa beta. Blönduna verður að þynna frekar (sjá kafla 6.6).

Agalsíðasi beta er raðbrigða afbrigði manna- $\alpha$ -galaktosíðasa sem búinn er til með raðbrigða erfðataekni í frumurækt þar sem notaðar eru eggjastokksfrumur úr kínerskum hömstrum (CHO). Amínósýruröð raðbrigðisins svo og kirniröðin sem próteinið er þýtt eftir eru þær sömu og í náttúrulegum  $\alpha$ -galaktosíðasa A.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

## 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.  
Hvítur eða beinhvítur frostþurrkaður massi eða stofn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Fabrazyme er ætlað til langtíma ensímuppþótarmeðferðar hjá sjúklingum þar sem staðfest greining á Fabry-sjúkdómi liggur fyrir (skortur á  $\alpha$ -galaktosíðasa A).

Fabrazyme er ætlað fullorðnum, börnum og unglíngum átta ára og eldri.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Fabrazyme ætti að vera undir yfirumsjón læknis sem reyndur er í umönnun sjúklinga með Fabry-sjúkdóm eða aðra arfgenga efnaskiptasjúkdóma.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af Fabrazyme er 1 mg/kg líkamspunga, gefinn einu sinni á tveggja vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

Í klínískum rannsóknum hafa verið notaðir minni skammtar. Í einni þessara rannsókna, gerð á fullorðnum karlkynssjúklingum, eftir að gefinn var upphafsskammtur með 1,0 mg/kg á tveggja vikna fresti í 6 mánuði, gæti 0,3 mg/kg skammtur á tveggja vikna fresti viðhaldið úthreinsun GL-3 í ákveðnum frumugerðum hjá sumum sjúklingum, hins vegar hefur klínískt vægi þessara niðurstaðna ekki verið staðfest (sjá kafla 5.1).

Í byrjun má innrennslið ekki vera meira en 0,25 mg/mín. (15 mg/klst.) til að draga úr líkum á innrennslistengdum aukaverkunum. Þegar gengið hefur verið úr skugga um að sjúklingurinn þoli lyfið vel má auka innrennslishraðann smám saman í næstu gjöfum.

Íhuga má Fabrazyme innrennsli heima, hjá sjúklingum sem þola innrennslið vel. Ákvörðun um að gefa sjúklingi innrennsli heima skal tekin að undangengnu mati og samkvæmt ráðleggingum meðferðalæknis. Sjúklingar sem fá aukaverkanir meðan á innrennsli stendur heima skulu **stöðva innrennslið** tafarlaust og leita aðstoðar heilbrigðisstarfsfólks. Vera má að frekari innrennsli þurfi að fara fram á sjúkrastofnun. Ekki skal breyta skammtastærð og innrennslishraða við innrennsli heima nema undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að breyta skammtastærð fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

##### *Aldraðir*

Öryggi og verkun Fabrazyme hjá fullorðnum eldri en 65 ára hefur ekki verið staðfest og ekki er hægt að mæla með ákveðnum skömmtum fyrir þessa sjúklinga.

##### Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Fabrazyme hjá börnum á aldrinum 0 til 7 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra hjá börnum á aldrinum 5 til 7 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum 0 til 4 ára.

Engin skammtaaðlögun er nauðsynlegt fyrir börn á aldrinum 8-16 ára.

##### Lyfjagjöf

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

Lífshættulegt ofnæmi (bráðaofnæmisviðbrögð) fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Ónæmingargeta (immunogenicity)

Þar sem agalsíðasi beta (r-hαGAL) er raðbrigða prótein er búist við myndun IgG mótefna hjá sjúklingum með litla eða enga eftirstandandi ensímvirkni. Flestir sjúklingar mynduðu IgG mótefni gegn r-hαGAL, yfirleitt innan 3 mánaða eftir fyrsta Fabrazyme innrennsli. Með tímanum sýndi meirihluti sermisjákvæðra sjúklinga í klínískum rannsóknum annað hvort fram á lækkun títra (byggt á  $\geq 4$ -faldri lækkun á títrum frá hæstu mælingu til síðustu mælingu) (40% sjúklinga), myndun þols (engin mótefni fundust í 2 geislaónæmis-felliprófum (RIP) sem framkvæmdar voru hvor á eftir annarri) (14% sjúklinga) eða stöðugleika (35% sjúklinga).

#### Innrennslistengd viðbrögð

Meiri hætta er á innrennslistengdum aukaverkunum, sem skilgreindar eru sem hvers konar aukaverkanir sem tengjast inngjöfinni og koma upp á þeim degi sem innrennsli er gefið, hjá sjúklingum með mótefni gegn r-hαGAL. Gæta skal varúðar við meðferð þessara sjúklinga þegar þeim er aftur gefinn agalsíðasi beta (sjá kafla 4.8). Reglulegt eftirlit skal hafa með mótefnamyndun.

Í klínískum rannsóknum fengu sextíu og sjö prósent (67%) sjúklinga að minnsta kosti eina innrennslistengda aukaverkun (sjá kafla 4.8). Tíðni innrennslistengdra aukaverkana minnkaði með tímanum. Sjúklingar sem fengu vægar eða miðlungs miklar innrennslistengdar aukaverkanir þegar þeir

fengu agalsíðasa beta í klínískum rannsóknum héldu áfram meðferð eftir að dregið var úr innrennslishraða (~0,15 mg/mín.; 10 mg/klst.) og/eða eftir forlyfjameðferð með antihístamínnum, parasetamóli, íbúprófeni og/eða barksterum.

### Ofnæmi

Eins og á við um öll próteinlyf sem gefin eru í æð er möguleiki á ofnæmisviðbrögðum.

Lítill hluti sjúklinga hefur sýnt viðbrögð sem benda til bráðaofnæmis (gerð I). Ef alvarleg viðbrögð eins og ofnæmi eða ofnæmislost koma fyrir skal íhuga að hætta samstundis lyfjameðferð með Fabrazyme og hefja viðeigandi meðferð. Fylgja skal núverandi meðferðarráðleggingum varðandi neyðarmeðferð. Endurlyfjagjöf Fabrazymes í kjölfar aukaverkana var framkvæmd með varúð hjá öllum sjúklingunum 6 sem sýndu jákvæða svörun hvað varðar IgE mótefni eða sýndu jákvæða svörun á húðprófi með Fabrazyme í klínískri rannsókn. Í þessari rannsókn var fyrsta endurlyfjagjöf í kjölfar aukaverkana gefin í litlum skammti og með minni innrennslishraða (1/2 af meðferðarskammti við 1/25 af upphaflegum ráðlögðum staðalhraða). Um leið og sjúklingur þolir innrennslið má auka skammtinn þannig að hann nái meðferðarskammtinum 1 mg/kg og auka má innrennslishraðann með hægri títrun upp á við eftir því sem sjúklingur þolir.

### Sjúklingar með langt genginn nýrnasjúkdóm

Meðferð með Fabrazyme getur haft takmörkuð áhrif á nýru hjá sjúklingum með langt genginn nýrnasjúkdóm.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum og engar *in vitro* efnaskiptarannsóknir hafa verið gerðar. Út frá efnaskiptum agalsíðasa beta er ólíklegt að lyfið milliverki við sýtókróm P450-miðluð lyf.

Fabrazyme ætti ekki að gefa með klórókíni, amíóðaróni, benóíkíni eða gentamícíni vegna fræðilegrar hættu á heftri innanfrumu  $\alpha$ -galaktósíðasa A virkni.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun agalsíðasa beta á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á fósturvísis/fósturþroska (sjá kafla 5.3).

Ekki skal nota Fabrazyme á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

### Brjóstgjöf

Agalsíðasi beta getur hugsanlega skilast út í brjóstamjólk. Þar sem ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif agalsíðasa beta í brjóstamjólk á nýbura þá er mælt með að brjóstgjöf sé hætt þegar Fabrazyme er notað.

### Frjósemi

Rannsóknir til að meta hugsanleg skaðleg áhrif Fabrazyme á frjósemi hafa ekki verið gerðar.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Fabrazyme getur haft smávægileg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla sama dag og Fabrazyme er gefið þar sem sundl, svefnhöfði, svimi og yfirlið geta komið fyrir (sjá kafla 4.8).

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt öryggissniðs

Þar sem agalsíðasi beta (r-hαGAL) er raðbrigða prótein er gert ráð fyrir myndun IgG mótefna hjá sjúklingum með litla eða enga eftirstandandi ensímvirgni. Sjúklingar með mótefni gegn r-hαGAL eru líklegri til að fá innrennslistengdar aukaverkanir (IAR). Hjá fáeinum sjúklingum hefur verið greint frá aukaverkunum sem benda til bráðs (Tegund I) ofnæmis (sjá kafla 4.4).

Mjög algengar aukaverkanir eru m.a. kuldahrollur, sótthiti, kuldatilfinning, ógleði, uppköst, höfuðverkur og breytt húðskyn. Sextíu og sjö prósent (67%) sjúklinga urðu vör við a.m.k. eina innrennslistengda verkun. Greint hefur verið frá bráðaofnæmislíkum viðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins.

### Listi aukaverkana

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum með 168 sjúklingum (154 körlum og 14 konum), sem meðhöndlaðir voru með Fabrazyme í skammtastærðinni 1 mg/kg á tveggja vikna fresti í að minnsta kosti einu innrennsli og í allt að hámark 5 ár, eru taldar upp í töflunni hér fyrir neðan og þeim er raðað eftir líffærakerfi og tíðni (mjög algengar  $\geq 1/10$ , algengar  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$  og sjaldgæfar  $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ). Aukaverkun sem kom fram hjá einum sjúklingi er skilgreind sem sjaldgæf í ljósi þess hversu fáir sjúklingar fengu meðferð. Aukaverkanir sem voru einungis tilkynntar eftir að lyfið kom á markað má einning finna í töflunni að neðan og tíðni þeirra er flokkuð sem „tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)“. Aukaverkanirnar voru flestar vægar til í meðallagi alvarlegar.

### Algengi aukaverkana í meðferð með Fabrazyme

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Nefkoksbólga	Nefslímubólga	
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmislík viðbrögð
Taugakerfi	Höfuðverkur, náladofi	Sundl, svefndrungi, tilfinningadofi, brunatilfinning, svefnhöfgi, yfirlið	Tilfinninganæmi, skjálfti	
Augu		Aukin taramyndun	Augnkláði, blóðríki í augum	
Eyru og völungarhús		Eyrnasuð, svimi	Þroti í eyrum, eyrnaveður	
Hjarta		Hraðsláttur, hjarsláttarónot, hægsláttur	Gúlshægsláttur	
Æðar		Andlitsroði, háþrýstingur, fölvi, lágþrýstingur, hitakóf	Útlimakuldi	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði, stíflað nef, herpingur í hálsi, mäs, hósti, aukin mæði	Berkjukrampi, verkur í koki og barka, nefrennsli, hraðöndun, þroti í efri hluta öndunarfæra	Vefildisskortur (hypoxia)
Meltingarfæri	Ógleði, uppköst	Kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar, óþægindi í kvið, óþægindi í maga, tilfinningadofi í munni, niðurgangur	Meltingarónot, kyngingartregða	
Húð og undirhúð		Kláði, ofsakláði, útbrot, húðroði, almennur kláði, ofsabjúgur, andlitsþroti, dröfnuörðuútbrot	Marmarahúð, roðaútbrot, kláðaútbrot, upplitun húðar, óþægindi í húð	Hvítkornasundrandi æðabólga
Stoðkerfi og stoðvefur		Verkur í útlimum, vöðvaþrautir, bakverkur, vöðvakrampi liðverkir, stífir vöðvar, stírðleiki í stoðkerfi	Verkur í stoðkerfi	

<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	Kuldahrollur, sóttthiti, kuldatilfinning	Þreyta, óþægindi fyrir brjósti, hitatilfinning, bjúgur á útlimum, verkur, slen, brjóstverkur, andlitsbjúgur, ofurhiti	Hita- og kuldatilfinning, inflúensulík veikindi, verkur á innrennslisstað, einkenni á innrennslisstað segamyndun á stungustað, vanlíðan, bjúgur	
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>				Minnkuð súrefnisþéttni

Í þessari töflu er  $\geq 1\%$  skilgreint sem tilvik sem koma fyrir hjá tveimur eða fleiri sjúklingum. Íðorð yfir aukaverkanir byggjast á Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

### Lýsing á tilteknum aukaverkunum

#### *Innrennslislistengd viðbrögð*

Algengustu innrennslislistengdu aukaverkanirnar voru hiti og kuldahrollur. Aðrar aukaverkanir voru væg eða miðlungs mikil mæði, vefildisskortur (minnkuð súrefnisþéttni), herpingur í hálsi, óþægindi fyrir brjósti, andlitsroði, kláði, ofsakláði, andlitsbjúgur, ofsabjúgur, nefslímubólga, berkjukrampi, hraðöndun, mäs, háþrýstingur, lágþrýstingur, hraðsláttur, sláttarónot, kviðverkir, ógleði, uppköst, innrennslislistengdir verkir, þar á meðal verkir í útlimum, vöðvaþrautir og höfuðverkur.

Brugðist var við innrennslislistengdum aukaverkunum með því að draga úr innrennslisshraða og gefa bólgueyðandi lyf, andhistamín og/eða barkstera. Sextíu og sjö prósent (67%) sjúklinga urðu varir við að minnsta kosti eina innrennslislistengda aukaverkun. Tíðni þessara aukaverkana minnkaði með tímanum. Flestar aukaverkanir má tengja myndun IgG mótefna og/eða virkjun complementkerfisins. Takmarkaður fjöldi sjúklinga mældist með IgE mótefni (sjá kafla 4.4).

### Börn

Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum gefa til kynna að öryggi Fabrazyme meðferðar hjá börnum á aldrinum 5-7 ára sem fengu 0,5 mg/kg á 2 vikna fresti eða 1,0 mg/kg á 4 vikna fresti var svipað og hjá sjúklingum (eldri en 7 ára) sem fengu 1,0 mg/kg á 2 vikna fresti.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Í klínísku rannsóknunum voru notaðir skammtar allt að 3 mg/kg líkamspunga.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, hvatar (ensím). ATC flokkur: A16AB04.

### Fabry-sjúkdómur

Fabry-sjúkdómur er arfgengur, misleitur og fjölkerfa (multisystemic), ágengur sjúkdómur sem leggst bæði á karla og konur. Hann einkennist af skorti á  $\alpha$ -galaktósíðasa. Ef virkni  $\alpha$ -galaktósíðasa er skert eða ekki til staðar safnast GL-3 fyrir í leysiögnum í mörgum frumgerðum, þ.m.t. í innþekjufrumum og grunnvefsfrumum, sem að lokum getur leitt til lífshættulegrar klínískrar hrörnunar vegna fylgikvilla í nýrum, hjarta eða heila.

### Verkunarháttur

Grundvallarforsenda fyrir ensímuppþótarmeðferð er að endurvekja ensímvirgni nægilega mikið til að hreinsa uppsöfnuð ensímhvarfefni úr vefjum líffæra og þannig koma í veg fyrir áframhaldandi hnignun í virkni þessara líffæra, ná stöðugleika í virkni þeirra eða snúa þróuninni við, áður en þau skemmast óafturkræft.

Eftir inngjöf í bláæð hverfur agalsíðasi beta hratt úr blóðrás og er tekinn upp af innþekjufrumum og grunnvefsfrumum í æðum og inn í leysiagnir, líklega í gegnum mannósa-6-fosfat-, mannósa- og asialoglykóprótein-viðtaka.

### Klínísk verkun og öryggi

Virkni og öryggi Fabrazyme var metið í tveimur rannsóknum á börnum, einni skammtarannsókn, tveimur tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og einni framlengdri, opinni rannsókn á bæði karl- og kvenkyns sjúklingum.

Í skammtarannsókninni voru áhrif metin fyrir skammtana 0,3, 1,0 og 3,0 mg/kg einu sinni á 2 vikna fresti og 1,0 og 3,0 mg/kg einu sinni á 2 daga fresti. Minnkun kom fram á GL-3 í nýrum, hjarta, húð og plasma við allar skammtastærðir. GL-3 í plasma hreinsaðist út á skammtaháðan hátt, en var ekki eins áreiðanlegt við skammtinn 0,3 mg/kg. Þar að auki voru innrennslisháðar aukaverkanir skammtaháðar.

Í fyrstu klínísku samanburðarrannsókninni með lyfleysu var Fabrazyme áhrifaríkt í úthreinsun á GL-3 úr æðapeli í nýrum eftir 20 vikna meðferð. Þessi hreinsun náðist hjá 69% (20/29) þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með Fabrazyme en ekki hjá neinum sjúklingum sem fengu lyfleysu ( $p < 0,001$ ). Auk þess varð einnig tölfræðilega marktæk minnkun á GL-3 innlyksum í nýrum, hjarta og húð til samans og í einstökum líffærum sjúklinga sem fengu agalsíðasa beta meðferð miðað við hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ( $p < 0,001$ ). Viðvarandi úthreinsun GL-3 úr æðapeli nýrna við agalsíðasa beta meðferð kom enn frekar í ljós í framlengda, opna hluta rannsóknarinnar. Þetta kom fram hjá 47 af 49 sjúklingum (96%) sem upplýsingar lágu fyrir um í 6. mánuði og hjá 8 af 8 sjúklingum (100%) sem upplýsingar lágu fyrir um í lok rannsóknarinnar (allt að 5 ára meðferð í heild). Úthreinsun GL-3 var líka náð í fjölmörgum öðrum frumtegundum nýrna. Magn GL-3 í plasma varð fljótt eðlilegt í meðferðinni og hélst eðlilegt í 5 ár.

Nýrnastarfsemi hélst stöðug hjá flestum sjúklingum, samkvæmt mælingum á gauklasíunarhraða (GFR) og kreatínínstyrk í sermi auk próteinmigu. Hins vegar voru áhrif meðferðar með Fabrazyme á nýrnastarfsemi takmörkuð hjá sumum sjúklingum með langt genginn nýrnasjúkdóm.

Þrátt fyrir að engin sérstök rannsókn hafi verið gerð til þess að meta áhrif á taugafræðileg teikn og einkenni benda niðurstöðurnar einnig til þess að hugsanlegt sé að sjúklingar finni síður fyrir sársauka og eigi betra líf ef þeir fá ensímuppþótarmeðferð.

Önnur tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu á 82 sjúklingum var framkvæmd til að ákveða hvort Fabrazyme drægi úr tíðni nýrna-, hjarta- eða heilasjúkdóma eða dauða. Tíðni klínískra atburða var verulega lægri meðal sjúklinga sem fengu Fabrazyme miðað við þá sem fengu lyfleysu (áhættuminnkun = 53% samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu (intent-to-treat) ( $p = 0,0577$ ); áhættuminnkun = 61% samkvæmt meðferðaráætlun (per-protocol) ( $p = 0,0341$ ). Þessi niðurstaða á jafnt við um nýrna-, hjarta- og heilaatburði.

Niðurstöður þessara rannsókna benda til þess að meðferð með Fabrazyme 1 mg/kg á tveggja vikna fresti geri klínískt gagn m.t.t. helstu klínísku niðurstaðna hjá sjúklingum með Fabry-sjúkdóm, á frumstigi eða langt genginn. Þar sem sjúkdómurinn þróast hægt getur skipt sköpum til að útkoman verði sem best að hann sé greindur og að meðferð hefjist snemma.

Í annarri rannsókn til viðbótar tóku 21 karlmenn þátt til að fylgjast með úthreinsun GL-3 í nýrum og húðvef við breytilega skammta. Eftir meðferð með 1 mg/kg aðra hverja viku í 24 vikur, nægðu 0,3 mg/kg skammtar aðra hverja viku í 18 mánuði til að viðhalda hreinsun GL-3 úr frumum í æðapeli í



nýrum, öðrum nýrnafrumum og húð (æðapeli í yfirborði húðar) hjá meirihluta sjúklinga En við minni skammta gætu IgG mótefni gegnt hlutverki við úthreinsun GL-3 hjá sumum sjúklingum. Vegna takmarkana rannsóknarinnar (líttill fjöldi sjúkinga), er ekki unnt að draga afgerandi ályktun um viðhaldsskammtastærð en þessar niðurstöður benda til þess að eftir upphafsskammt með 1,0 mg/kg aðra hverja viku, gæti skammtur með 0,3 mg/kg aðra hverja viku nægt sumum sjúklingum til að viðhalda úthreinsun GL-3.

Eftir markaðssetningu lyfsins fékkst reynsla hjá sjúklingum sem hófu meðferð með 1 mg/kg skammti á 2 vikna fresti og fengu síðar minni skammta í langan tíma. Hjá sumum sjúklinganna var greint frá aukningu á einhverjum af eftirfarandi einkennum; verk, náladofa og niðurgangi, auk einkenna frá hjarta, miðtaugakerfi og nýrum. Þessi einkenni líkjast eðlilegum gangi Fabry-sjúkdóms.

### Börn

Í einni opinni rannsókn á börnum höfðu sextán sjúklingar með Fabry-sjúkdóm (8-16 ára; 14 karlkyns og 2 kvenkyns) hlotið meðhöndlun í eitt ár með 1,0 mg/kg á 2 vikna fresti. GL-3 úthreinsun í æðapeli í yfirborði húðar kom fram hjá öllum sjúklingum sem höfðu uppsafnað GL-3 í upphafi. Kvenkyns sjúklingarnir 2 höfðu litla eða enga GL-3 uppsöfnun í æðapeli í yfirborði húðar í upphafi og því eiga þessar niðurstöður aðeins við um karlkyns sjúklinga.

Í opinni viðbótarrannsókn á börnum sem stóð í 5 ár var 31 karlkynssjúklingi á aldrinum 5 til 18 ára slembiraðað áður en klínísk einkenni sem tóku til helstu líffæra komu fram og gefnar voru tvær meðferðir með minni skammti af agalsíðasa beta, 0,5 mg/kg á 2 vikna fresti eða 1,0 mg/kg á 4 vikna fresti. Niðurstöður voru svipaðar hjá meðferðarhópunum tveimur. Skor fyrir GL-3 í æðapeli í yfirborði húðar lækkaði niður í núll frá upphafsgildi eða var áfram í núlli allan tímann við meðferð hjá 19/27 sjúklingum sem luku rannsókninni án skammtaaukningar. Vefjasýni úr nýrum við upphaf og eftir 5 ár fengust hjá undirhóp með 6 sjúklingum: hjá öllum hafði GL-3 skor í æðapeli í nýrum lækkað í núll en mjög mismunandi áhrif sáust fyrir GL-3 hjá fætlufrumum, með lækkun hjá 3 sjúklingum. Tíu (10) sjúklingar náðu viðmiðun skammaaukningar samkvæmt meðferðaráætlun, hjá 2 voru skammtar auknir að ráðlögðum skammti sem er 1,0 mg/kg á 2 vikna fresti.

## **5.2 Lyfjahlvörf**

Eftir að fullorðnum var gefinn agalsíðasi beta í bláæð í skömmtunum 0,3 mg, 1 mg og 3 mg/kg líkamspunga hækkuðu AUC-gildin meira en í hlutfalli við skammtastærð vegna minnkaðrar úthreinsunar, sem bendir til mettunar úthreinsunar. Helmingunartími brotthvarfs var háður skammtastærð og var á bilinu 45 til 100 mínútur.

Eftir að fullorðnum var gefinn agalsíðasi beta í bláæð með u.þ.b. 300 mínútna innrennslistíma og skammtinum 1 mg/kg líkamspunga á tveggja vikna fresti var meðal  $C_{max}$  í plasma á bilinu 2000-3500 ng/ml en  $AUC_{inf}$  var á bilinu 370-780  $\mu$ g mín./ml. Vss var á bilinu 8,3-40,8 l, plasmaúthreinsun var á bilinu 119-345 ml/mín. og meðalhelmingunartími brotthvarfs 80-120 mínútur.

Agalsíðasi beta er prótein og búist er við að það brotni niður við efnaskipti með peptíð vatnsrofi. Þess vegna er ekki búist við því að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahlvörf agalsíðasa beta á neinn klínískt marktækan hátt. Brotthvarf agalsíðasa beta um nýru er talin vera minni háttar úthreinsunarleið.

### Börn

Lyfjahlvörf Fabrazyme voru einnig metin í tveimur rannsóknum á börnum. Í einni þessara rannsókna fengu 15 sjúklingar á aldrinum 8,5 til 16 ára og 27,1 til 64,9 kg að þyngd, þar sem upplýsingar um lyfjahlvörf lágu fyrir, meðferð með 1,0 mg/kg á 2 vikna fresti. Þyngdin hafði ekki áhrif á úthreinsun agalsíðasa beta hjá þessum sjúklingahópi. Úthreinsun í upphafi var 77 ml/mín. og Vss var 2,6 l, helmingunartími var 55 mínútur. Í kjölfar mótefnavendingar IgG minnkaði úthreinsun niður í 35 ml/mín., Vss jókst í 5,4 l og helmingunartíminn jókst í 240 mín. Aðaláhrif þessara breytinga í kjölfar mótefnavendingar var 2- til 3-föld aukning útsetningar miðað við AUC og  $C_{max}$ . Engin óvænt öryggisatriði komu fram hjá sjúklingum með aukna útsetningu eftir mótefnavendingu.

Í annarri rannsókn var 30 sjúklingum á aldrinum 5 til 18 ára, þar sem upplýsingar um lyfjahlvörf lágu fyrir, gefnar tvær meðferðir með minni skammti þ.e. 0,5 mg/kg á 2 vikna fresti eða 1,0 mg/kg á

4 vikna fresti, meðalúthreinsun var 4,6 og 2,3 ml/mín./kg, fyrir hvorn hóp, meðal V<sub>ss</sub> var 0,27 og 0,22 l/kg fyrir hvorn hóp og meðalhelmingunartími útskilnaðar var 88 og 107 mínútur, fyrir hvorn hóp. Í kjölfar mótefnavendingar IgG var engin greinileg breyting á úthreinsun (+24% og +6%, fyrir hvorn hóp) en V<sub>ss</sub> var 1,8 og 2,2-falt hærra þar sem hrein áhrif voru örlítill aukning á C<sub>max</sub> (allt að -34% og -11%, fyrir hvorn hóp) og engin breyting á AUC (-19% og -6%, fyrir hvorn hóp).

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta og eiturverkunum á föstur/fösturvísi. Rannsóknir er varða önnur þróunarstig hafa ekki verið gerðar. Ekki er að búast við eiturverkunum á erfðaefni eða krabbameinsvaldandi áhrifum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Mannitól  
Einbasískt natríumfosfat einhýdrat  
Tvíbasískt natríumfosfat heptahýdrat

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

#### Eftir blöndun og þynningu

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans. Ekki má geyma blandað innrennslisþykknið heldur á að þynna það strax. Einungis má geyma þynntu lausnina í allt að 24 klst. við 2°C – 8°C.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

#### Fabrazyme 35 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Fabrazyme 35 mg er í glæru 20 ml hettuglasi af gerð I. Glasinu er lokað með silikonbútýltappa og álinnsigli með plastloki, sem rifið er af.

Pakkningar: 1, 5 og 10 hettuglös í öskju.  
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### Fabrazyme 5 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Fabrazyme 5 mg er í glæru 5 ml hettuglasi af gerð I. Glasinu er lokað með silikonbútýltappa og álinnsigli með plastloki, sem rifið er af.

Pakkningar: 1, 5 og 10 hettuglös í öskju.  
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Stofninn fyrir innrennslisþykkni, lausn verður að blanda með vatni fyrir stungulyf, þynna svo með 0,9% natríumklóríðlausn til inngjafar í bláæð og það er svo gefið með innrennsli í bláæð. Sýnið smitgát.

Ákveðið hversu mörg hettuglös þarf að blanda miðað við þyngd viðkomandi sjúklings og náði í þann fjölda í kælinn svo þau nái stofuhita (á u.þ.b. 30 mínútum). Hvert hettuglas af Fabrazyme er einnota.

### *Blöndun*

#### Fabrazyme 35 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Sprautið 7,2 ml af vatni fyrir stungulyf í hvert hettuglas með Fabrazyme 35 mg. Sprautið vatninu ekki of harkalega á duftið til að koma í veg fyrir að froða myndist í glasinu. Þetta er gert með því að bæta vatninu fyrir stungulyf í dropatali hægt niður eftir innanverðu glasinu en ekki beint á frostþurrkaða kökuna. Snúið og hallið hverju hettuglasi varlega. Ekki má snúa hettuglasinu á hvolf, hringsnúa því eða hrista það.

#### Fabrazyme 5 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Sprautið 1,1 ml af vatni fyrir stungulyf í hvert hettuglas með Fabrazyme 5 mg. Sprautið vatninu ekki of harkalega á duftið til að koma í veg fyrir að froða myndist í glasinu. Þetta er gert með því að bæta vatninu fyrir stungulyf í dropatali hægt niður eftir innanverðu glasinu en ekki beint á frostþurrkaða kökuna. Snúið og hallið hverju hettuglasi varlega. Ekki má snúa hettuglasinu á hvolf, hringsnúa því eða hrista það.

Blönduð lausnin inniheldur 5 mg af agalsíðasa beta í hverjum ml, og er glær og litlaus. Blandan hefur pH um 7,0. Áður en blandan er þynnt frekar á að skoða hvert hettuglas fyrir sig og gá hvort þar séu einhverjar agnir eða mislitun í lausninni. Notið ekki lausnina ef aðskotaagnir sjást eða ef hún er mislit.

Eftir blöndun á að þynna lyfið þegar í stað, til að halda í lágmarki próteinögnum sem myndast geta með tímanum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### *Þynning*

#### Fabrazyme 35 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Áður en viðeigandi rúmmáli af Fabrazyme blöndu, sem þörf er á fyrir sjúklinginn, er bætt í innrennslispokann er mælt með að fjarlægja sama rúmmál af 0,9% natríumklóríðlausn til inngjafar í bláæð úr innrennslispokanum.

Fjarlægið loftrýmið inni í innrennslispokanum til að halda snertifleti lofts/vökva í lágmarki.

Dragið rólega 7,0 ml (samsvarar 35 mg) af blandaðri lausn úr hverju hettuglasi þar til náð er því heildarrúmmáli sem þarf í skammt sjúklingsins. Notið ekki síunálar og forðist froðumyndun.

Dælið síðan blandaðri lausninni beint í 0,9% natríumklóríðlausnina (ekki í loftrými sem eftir situr) þar til lokapéttni er á bilinu 0,05 mg/ml til 0,7 mg/ml. Ákvarðið heildarrúmmálið af 0,9% natríumklóríðlausn til innrennslis (á bilinu 50 til 500 ml) byggt á skammti sjúklingsins. Fyrir skammta lægri en 35 mg skal nota að minnsta kosti 50 ml, fyrir skammta á bilinu 35 til 70 mg skal nota að minnsta kosti 100 ml, fyrir skammta á bilinu 70 til 100 mg skal nota að minnsta kosti 250 ml og fyrir skammta hærri en 100 mg skal aðeins nota 500 ml. Snúið innrennslispokanum varlega á hvolf eða nuddið hann varlega til að blanda þynnta lausnina. Hristið ekki eða hreyfið innrennslispokann óhóflega.

### Fabrazyme 5 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Áður en viðeigandi magni af Fabrazyme blöndu, sem þörf er á fyrir sjúklinginn, er bætt í innrennslispokann er mælt með að fjarlægja sama rúmmál af 0,9% natríumklóríðlausn til innrennslis í bláæð úr innrennslispokanum.

Fjarlægið loftrýmið inni í innrennslispokanum til að halda snertifleti lofts/vökva í lágmarki.

Dragið rólega 1,0 ml (samsvarar 5 mg) af blandaðri lausn úr hverju hettuglasi þar til náð er því heildarrúmmáli sem þarf í skammt sjúklingsins. Notið ekki síunálar og forðist froðumyndun.

Dælið síðan blandaðri lausninni beint í 0,9% natríumklóríðlausnina (ekki í loftrými sem eftir situr) þar til lokapéttni er á bilinu 0,05 mg/ml til 0,7 mg/ml. Ákvarðið heildarrúmmálið af 0,9% natríumklóríðlausn til innrennslis (á bilinu 50 til 500 ml) byggt á skammti sjúklingsins. Fyrir skammta lægri en 35 mg skal nota að minnsta kosti 50 ml, fyrir skammta á bilinu 35 til 70 mg skal nota að minnsta kosti 100 ml, fyrir skammta á bilinu 70 til 100 mg skal nota að minnsta kosti 250 ml og fyrir skammta hærra en 100 mg skal aðeins nota 500 ml. Snúið innrennslispokanum varlega á hvolf eða nuddið hann varlega til að blanda þynnta lausnina. Hristið ekki eða hreyfið innrennslispokann óhóflega.

### *Lyfjagjöf*

Mælt er með að gefa þynntu lausnina um 0,2 µm raðtengda slöngusú (in-line filter) með lítilli próteinbindingu til þess að fjarlægja próteinagnir án þess að agalsíðasa beta virkni tapist. Í byrjun á innrennslishraðinn ekki að vera meiri en 0,25 mg/mín. (15 mg/klst.) til að draga úr líkunum á innrennslitengdum aukaverkunum. Þegar gengið hefur verið úr skugga um að sjúklingurinn þoli lyfið vel má auka innrennslishraðann smám saman í næstu gjöfum.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Holland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/01/188/001 Fabrazyme 35 mg 1 hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn  
EU/1/01/188/002 Fabrazyme 35 mg 5 hettuglös með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn  
EU/1/01/188/003 Fabrazyme 35 mg 10 hettuglös með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn  
EU/1/01/188/004 Fabrazyme 5 mg 1 hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn  
EU/1/01/188/005 Fabrazyme 5 mg 5 hettuglös með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn  
EU/1/01/188/006 Fabrazyme 5 mg 10 hettuglös með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 03. ágúst 2001  
Dagsetning endurnýjungar markaðsleyfis: 03. ágúst 2006

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegs virks efnis

Genzyme Corp.  
45, 51, 68, 74, 76 and 80 New York Avenue  
Framingham  
MA 01701-9322  
Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Genzyme Ltd.  
37 Hollands Road  
Haverhill  
Suffolk CB9 8PU  
Bretland

Genzyme Ireland Ltd.  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Ireland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal í samráði við viðeigandi yfirvöld í hverju aðildarríki fyrir sig koma sér saman um innihald fræðsluefnisins áður en efnið er gefið út í aðildarríkinu.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn sem gera má ráð fyrir að ávísi/noti Fabrazyme fái fræðsluefni til að auðvelda þjálfun sjúklinga/umönnunaraðila og einnig til að veita leiðbeiningar fyrir ávísandi lækni um mat og val á sjúklingum og kröfur sem gerðar eru varðandi skipulag innrennslisgjafar heima.

Fræðsluefnið á að innihalda:

- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk um innrennslismeðferð heima
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga um innrennslismeðferð heima
- Samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðil

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk á að innihalda upplýsingar um eftirfarandi lykilþætti:

- Leiðbeiningar um mat og val á sjúklingum og kröfur sem gerðar eru varðandi skipulag innrennslisgjafar heima
- Að það sé á ábyrgð þess læknis sem ávísar lyfinu að ákveða hvaða sjúklingum geti hentað að gefa sér sjálfir eða fá meðferð með Fabrazyme heima.
- Að það sé á ábyrgð þess læknis sem ávísar lyfinu að veita þeim sem sér um meðferð heima, s.s. sjúklingi eða umönnunaraðila nauðsynlega þjálfun ef lækningin ákveður að slíkt eigi við.
- Endurmeta skal reglulega meðferð sem sjúklingur sjálfur eða umönnunaraðili annast til að viðhalda fullnægjandi þjálfun.
- Þjálfun sjúklings/umönnunaraðila skal taka á eftirfarandi þáttum:
  - Mikilvægi þess að nota nákvæmlega þann skammt og innrennslisraða sem ávísað er.
  - Aðferð við undirbúning og notkun Fabrazyme
  - Leiðbeiningar um meðhöndlun vegna hugsanlegra aukaverkana
  - Leiðbeiningar um að leita bráðameðferðar hjá heilbrigðisstarfsmönnum vegna aukaverkana meðan á innrennslismeðferð stendur
  - Nauðsyn þess að leita meðferðar tafarlaust ef ekki tekst að finna æð eða ef meðferð virkar ekki sem skyldi
  - Nauðsyn þess að halda dagbók til að skrá í hverja meðhöndlun heima og að taka hana með í hverja lækningarsókn
- Það er á ábyrgð þess læknis sem ávísar lyfinu að ganga úr skugga um að sá sem veitir meðferðina hafi náð nauðsynlegri færni og að Fabrazyme verði gefið með öruggum og tryggum hætti heima.

Fræðsluefni fyrir sjúklinga á að innihalda upplýsingar um eftirfarandi lykilþætti:

- Læknir sem ávísar lyfinu getur ákveðið að Fabrazyme meðferð megi fara fram heima. Nauðsynlegur stuðningur vegna inngjafar heima verði ræddur og samþykktur af sjúklingi og/eða umönnunaraðila með þeim lækni sem ávísar lyfinu.
- Læknirinn sem sér um meðferðina ber ábyrgð á því að ákveða hvaða sjúklingum geti hentað að gefa sér sjálfir Fabrazyme heima og að sjá um að fram fari þjálfun í nauðsynlegri færni hjá þeim sem munu sjá um meðferð heima.
- Sá sem veitir meðferðina verður að hafa náð tilskilinni færni áður en örugg og árangursrík Fabrazyme meðferð getur hafist heima.
- Læknir sem ávísar lyfinu skal veita þjálfun í eftirfarandi þáttum:
  - Mikilvægi þess að nota nákvæmlega þann skammt og innrennslisraða sem ávísað er
  - Aðferð við undirbúning og notkun Fabrazyme

- Leiðbeiningar um meðhöndlun hugsanlegra aukaverkana
- Leiðbeiningar um að leita bráðameðferðar hjá heilbrigðisstarfsmönnum vegna aukaverkana meðan á innrennslismeðferð stendur
- Nauðsyn þess að leita meðferðar tafarlaust ef ekki tekst að finna æð eða ef meðferð virkar ekki sem skyldi
- Nauðsyn þess að halda dagbók til að skrá í hverja meðhöndlun heima og að taka hana með í hverja lækniheimsókn



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM YTRI UMBÚÐUM  
YTRI ASKJA (1 HETTUGLAS, 5 HETTUGLÖS, 10 HETTUGLÖS)**

**1. HEITI LYFS**

Fabrazyme 35 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.  
agalsíðasi beta

**2. VIRK(T) EFNI**

Í einu hettuglasi með stofni eru 35 mg af agalsíðasa beta.

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni:  
mannitól  
einbasískt natríumfosfat einhýdrat  
tvíbasískt natríumfosfat heptahýdrat.  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

1 hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn.  
5 hettuglös með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn.  
10 hettuglös með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Aðeins einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga á ónotaðri upplausn.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
1411DD Naarden  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/01/188/001 1 hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn  
EU/1/01/188/002 5 hettuglös með stofni fyrir innrennslisþykkni. lausn  
EU/1/01/188/003 10 hettuglös með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fabrazyme 35 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR**

Fabrazyme 35 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.  
agalsíðasi beta  
Til notkunar í bláæð.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNAÐ**

Genzyme Europe B.V. – NL  
Geymið í kæli (2°C-8°C).

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA (1 HETTUGLAS, 5 HETTUGLÖS, 10 HETTUGLÖS)

#### 1. HEITI LYFSINS

Fabrazyme 5 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.  
agalsíðasi beta

#### 2. VIRK(T) EFNI

Í einu hettuglasi með stofni eru 5 mg af agalsíðasa beta.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:  
mannitól  
einbasískt natríumfosfat einhýdrat  
tvíbasískt natríumfosfat heptahýdrat.  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn.  
5 hettuglös með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn.  
10 hettuglös með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Aðeins einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga á ónotaðri upplausn.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFI**

Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
1411DD Naarden  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/01/188/004 1 hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn  
EU/1/01/188/005 5 hettuglös með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn  
EU/1/01/188/006 10 hettuglös með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fabrazyme 5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR EF MEÐ ÞARF**

Fabrazyme 5 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.  
agalsíðasi beta  
Til notkunar í bláæð.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNAÐ**

Genzyme Europe B.V. – NL  
Geymið í kæli (2°C-8°C).



## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Fabrazyme 35 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn Agalsíðasi beta

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum er mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Fabrazyme og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Fabrazyme
3. Hvernig nota á Fabrazyme
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Fabrazyme
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Fabrazyme og við hverju það er notað

Fabrazyme inniheldur virka efnið agalsíðasa beta og er notað sem ensímuppþótarmeðferð gegn Fabry-sjúkdómi, þar sem virkni  $\alpha$ -galaktósíðasa ensíms er skert eða ekki til staðar. Hjá sjúklingum með Fabry-sjúkdóm fjarlægist ekki fituefni, sem nefnist glóbótíraosýlkeramíð (GL-3), úr frumunum og safnast fyrir í æðaveggi líffæra.

Fabrazyme er notað sem langtíma ensímuppþótarmeðferð hjá sjúklingum þar sem staðfest greining á Fabry-sjúkdómi liggur fyrir.

Fabrazyme er ætlað til notkunar hjá fullorðnum, börnum og unglíngum átta ára og eldri.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Fabrazyme

##### Ekki má nota Fabrazyme

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir agalsíðasa beta eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Fabrazyme er notað.

Ef þú ert í Fabrazyme meðferð er hætt á að þú fái aukaverkanir sem tengjast innrennslis lyfsins. Aukaverkanir sem tengjast innrennslis eru allar aukaverkanir sem koma fyrir á meðan innrennslis stendur eða þar til innrennslisdeginum lýkur (sjá kafla 4). Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana, skal tafarlaust hafa samband við lækni. Þú gætir hugsanlega þurft á öðrum lyfjum að halda til að koma í veg fyrir að þessar aukaverkanir komi fram.

##### Börn og unglíngar

Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá börnum á aldrinum 0-4 ára. Ekki hefur enn verið sýnt fram á áhættu og ávinning af notkun Fabrazyme hjá börnum á aldrinum 5 til 7 ára og því er ekki hægt að ráðleggja skammta hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Fabrazyme**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að vera notuð.

Látið lækninn vita ef þú notar einhver lyf sem innihalda klórókín, amíódarón, benókín eða gentamicín. Fræðileg hætta er á að dregið geti úr virkni agalsíðasa beta.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Ekki er mælt með notkun Fabrazyme á meðgöngu. Engin reynsla er af notkun Fabrazyme hjá þunguðum konum. Fabrazyme gæti borist í brjóstamjólk. Ekki er mælt með notkun Fabrazyme meðan þú hefur barn á brjósti. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Fabrazyme á frjósemi.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

### **Akstur og notkun véla**

Ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir sundli, syfju, svima eða yfirliði meðan á gjöf Fabrazyme stendur eða fljótlega eftir að lyfjagjöf er lokið (sjá kafla 4). Ráðfærðu þig fyrst við lækninn.

## **3. Hvernig nota á Fabrazyme**

Fabrazyme er gefið með dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð). Lyfið fæst sem duft sem blandað er við sæft vatn fyrir lyfjagjöf (sjá leiðbeiningar ætlaðar heilbrigðisstarsfólki aftast í þessum fylgiseðli). Alltaf skal nota lyfið nákvæmlega eins og læknirinn hefur mælt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Lyfið má eingöngu nota undir umsjá læknis sem þekkir til meðhöndlunar á Fabrys-sjúkdómi. Mögulegt er að læknirinn mæli með meðferð heima, að því gefnu að þú uppfyllir tiltekin skilyrði. Hafðu samband við lækninn ef þú vilt fá meðferðina heima.

Ráðlagður Fabrazyme skammtur fyrir fullorðna er 1 mg/kg líkamspunga og gefinn einu sinni á tveggja vikna fresti. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá nýrnasjúklingum.

### **Notkun hjá börnum og unglungum**

Ráðlagður Fabrazyme skammtur fyrir börn og unglunga á aldrinum 8 – 16 ára er 1 mg/kg líkamspunga einu sinni á tveggja vikna fresti. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá nýrnasjúklingum.

### **Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður**

Skammtar allt að 3 mg/kg líkamspunga hafa reynst öruggir.

### **Ef gleymist að nota Fabrazyme**

Ef þú missir af innrennsli með Fabrazyme skaltu hafa samband við lækninn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Í klínískum rannsóknum komu aukaverkanir aðallega fram meðan á lyfjagjöf stóð eða fljótlega á eftir (innrennslistengdar verkanir). Greint hefur verið frá alvarlegum, lífshættulegum ofnæmisviðbrögðum (bráðaofnæmislík viðbrögð) hjá nokkrum sjúklingum. Ef alvarlegra aukaverkana verður vart, skal hafa samband við lækni tafarlaust.

Mjög algeng einkenni (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10) eru m.a. kuldahrollur, hiti, kuldatilfinning, ógleði, uppköst, höfuðverkur og óeðlileg tilfinning í húð s.s. brunatilfinning eða

nálarðofi. Læknirinn kann að ákveða að hægja á innrennslinu eða gefa þér önnur lyf til að koma í veg fyrir að slíkar aukaverkanir komi fram aftur.

Listi yfir aðrar aukaverkanir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- brjóstverkir
- erfiðleikar við öndun
- fölvi
- kláði
- óeðlileg taramyndun
- máttleysi
- eyrnasuð
- stíflað nef
- niðurgangur
- roði
- vöðvaverkir
- hækkaður blóðþrýstingur
- skyndilegur þroti í andliti eða hálsi
- útlímabjúgur
- svimi
- óþægindi í maga
- vöðvaþerpingur
- syfja
- hraður hjartsláttur
- kviðverkur
- bakverkur
- útbrot
- hægur hjartsláttur
- svefnhöfði
- yfirlið
- hósti
- óþægindi í kvið
- andlitsþroti
- liðverkir
- lækkaður blóðþrýstingur
- óþægindi fyrir brjósti
- andlitsbjúgur
- auknir öndunarörðugleikar
- vöðvaþerpingur
- þreyta
- roði
- verkir
- þrengslatilfinning í hálsi
- sundl
- hjartsláttarónot
- minnkað sársaukaskyn
- brunatilfinning
- mäs
- ofsakláði
- útlímaverkir
- nefkoksbólga
- hitaflog
- hitatilfinning
- ofhitnun
- dofi í munni
- stirðleiki í stoðkerfi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100):

- skjálfti
- augnroði
- eyrnaverkur
- verkur í hálsi
- hraðöndun
- kláðaútbrot
- hita- og kuldatilfinning
- kyngingarörðugleikar
- verkur á innrennslisstað
- bólga á innrennslisstað
- augnkláði
- þroti í eyrum
- berkjukrampi
- nefrennsli
- brjóstsviði
- óþægindi í húð
- verkir í stoðkerfi
- nefrennsli
- inflúensulík veikindi
- lasleiki
- hægur hjartsláttur vegna leiðsluflana
- aukið sársaukanæmi
- teppa í efri hluta öndunarfæra
- roðaútbrot
- litabreytingar í húð (fjólubláleitar skellur)
- útlímakuldi
- segamyndun á stungustað
- upplituð húð
- bjúgur

Ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- minnkuð súrefnisþéttni í blóði
- alvarleg æðabólga

Hjá sumum sjúklingum sem fengu í upphafi ráðlagðan skammt og skammtur þeirra síðar minnkaður í langan tíma, var greint oftár frá sumum einkennum Fabry-sjúkdóms.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Fabrazyme

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir „Fyrnist“.  
Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

### Óopnuð hettuglös

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

### Blandaðar og þynntar lausnir.

Ekki má geyma blandað innrennslisþykknið heldur á að þynna það strax. Þynntu lausnina má geyma í allt að 24 klst. við 2°C – 8°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Hvað inniheldur Fabrazyme

- Virka innihaldsefnið er agalsíðasi beta, 35 mg eru í einu hettuglasi.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - mannítól
  - einbasískt natríumfosfat einhýdrat
  - tvíbasískt natríumfosfat heptahýdrat

### Útlit Fabrazyme og pakkningastærðir

Fabrazyme fæst sem hvítt til beinhvítt duft. Eftir blöndun fæst tær, litarlaus, agnalaus lausn. Upplausnina verður að þynna frekar. Pakkningastærðir: 1, 5 og 10 hettuglös í öskju. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

#### Markaðsleyfishafi

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411DD Naarden, Holland.

#### Framleiðandi

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Bretland.

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Írland.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**България**  
SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 2 9705300

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**  
sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Eesti**  
sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel. +372 6 273 488

**Ελλάδα**  
sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**  
sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**  
sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**  
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
Tel. +370 5 275 5224

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

**Nederland**  
Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 35 699 1200

**Norge**  
sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: + 47 67 10 71 00

**Österreich**  
sanofi-aventis GmbH  
Tel: + 43 1 80 185 - 0

**Polska**  
sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**  
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**  
Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**  
sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 4800

**Slovenská republika**  
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Italia**  
Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 059 349 811

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Κύπρος**  
sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**United Kingdom**  
Sanofi  
Tel +44 (0)845 372 7101

**Latvija**  
sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

### **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

#### **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

-----  
Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

#### **Leiðbeiningar um notkun – blöndun, þynning og lyfjagjöf**

Stofninn fyrir innrennslisþykkni, lausn verður að blanda með vatni fyrir stungulyf, þynna svo með 0,9% natríumklóríðlausn til inngjafar í bláæð og það er svo gefið með innrennsli í bláæð.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda. Ekki má geyma blandað innrennslisþykknið heldur á að þynna það strax. Einungis má geyma þynntu lausnina í allt að 24 klst. við 2°C – 8°C.

#### **Sýnið smitgát**

1. Ákveðið hversu mörg hettuglös þarf að blanda miðað við þyngd viðkomandi sjúklings og náði í þann fjölda í kælinn svo þau nái stofuhita (á u.þ.b. 30 mínútum). Hvert hettuglas af Fabrazyme er einnota.

#### **Blöndun**

2. Sprautið 7,2 ml af vatni fyrir stungulyf í hvert hettuglasið með Fabrazyme 35 mg. Sprautið vatninu ekki of harkalega á duftið til að koma í veg fyrir að froða myndist í glasinu. Þetta er gert með því að bæta vatninu fyrir stungulyf í dropatali hægt niður eftir innanverðu glasinu en ekki beint á frostþurkaða kökuna. Snúið og hallið hverju hettuglasi varlega. Ekki má snúa hettuglasinu á hvolf, hringsnúa því eða hrista það.
3. Blönduð lausnin inniheldur 5 mg af agalsíðasa beta í hverjum ml, og er glær og litlaus. Blandan hefur pH um 7,0. Áður en blandan er þynnt frekar á að skoða hvert hettuglas fyrir sig og gá hvort þar séu einhverjar agnir eða mislitun í lausninni. Notið ekki lausnina ef aðskotaagnir sjást eða ef hún er mislit.
4. Eftir blöndun á að þynna lyfið þegar í stað, til að halda í lágmarki próteinögnnum sem myndast geta með tímanum.
5. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **Pynning**

6. Áður en viðeigandi rúmmáli af Fabrazyme blöndu, sem þörf er á fyrir sjúklinginn, er bætt í innrennslispokann er mælt með að fjarlægja sama rúmmál af 0,9% natríumklóríðlausn til inngjafar í bláæð úr innrennslispokanum.
7. Fjarlægið loftrýmið inni í innrennslispokanum til að halda snertifleti lofts/vökva í lágmarki.
8. Dragið rólega 7,0 ml (samsvarar 35 mg) af blandaðri lausn úr hverju hettuglasi þar til náð er því heildarrúmmáli sem þarf í skammt sjúklingsins. Notið ekki síunálar og forðist froðumyndun.
9. Dælið síðan blandaðri lausninni beint í 0,9% natríumklóríðíðlausnina (ekki í loftrými sem eftir situr) þar til lokapéttni er á bilinu 0,05 mg/ml til 0,7 mg/ml. Ákvarðið heildarrúmmálið af 0,9% natríumklóríðíðlausn til innrennslis (á bilinu 50 til 500 ml) byggt á skammti sjúklingsins. Fyrir skammta lægri en 35 mg skal nota að minnsta kosti 50 ml, fyrir skammta á bilinu 35 til 70 mg skal nota að minnsta kosti 100 ml, fyrir skammta á bilinu 70 til 100 mg skal nota að minnsta kosti 250 ml og fyrir skammta hærrí en 100 mg skal aðeins nota 500 ml. Snúið innrennslispokanum varlega á hvolf eða nuddið hann varlega til að blanda þynnta lausnina. Hristið ekki eða hreyfið innrennslispokann óhóflega.

## **Lyfjagjöf**

10. Mælt er með að gefa þynntu lausnina um 0,2 µm raðtengda slöngusú (in-line filter) með lítilli próteinbindingu til þess að fjarlægja próteinagnir án þess að agalsíðasa beta virkni tapist. Í byrjun á innrennslisþraðinn ekki að vera meiri en 0,25 mg/mín. (15 mg/klst.) til að draga úr líkum á innrennslisþengdum aukaverkunum. Þegar gengið hefur verið úr skugga um að sjúklingurinn þoli lyfið vel má auka innrennslisþraðann smám saman í næstu gjöfum.



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Fabrazyme 5 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn Agalsíðasi beta

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum er mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Fabrazyme og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Fabrazyme
3. Hvernig nota á Fabrazyme
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Fabrazyme
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Fabrazyme og við hverju það er notað

Fabrazyme inniheldur virka efnið agalsíðasa beta og er notað sem ensímuppþótarmeðferð gegn Fabry-sjúkdómi, þar sem virkni  $\alpha$ -galaktósíðasa ensíms er skert eða ekki til staðar. Hjá sjúklingum með Fabry-sjúkdóm fjarlægist ekki fituefni, sem nefnist glóbótíraosýlkeramíð (GL-3), úr frumunum og safnast fyrir í æðaveggi líffæra.

Fabrazyme er notað sem langtíma ensímuppþótarmeðferð hjá sjúklingum þar sem staðfest greining á Fabry-sjúkdómi liggur fyrir.

Fabrazyme er ætlað til notkunar hjá fullorðnum, börnum og unglíngum átta ára og eldri.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Fabrazyme

##### Ekki má nota Fabrazyme

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir agalsíðasa beta eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Fabrazyme er notað.

Ef þú ert í Fabrazyme meðferð er hætta á að þú fái aukaverkanir sem tengjast innrennslis lyfsins. Aukaverkanir sem tengjast innrennslis eru allar aukaverkanir sem koma fyrir á meðan innrennslis stendur eða þar til innrennslisdeginum lýkur (sjá kafla 4). Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana, **skal tafarlaust hafa samband við lækni**. Þú gætir hugsanlega þurft á öðrum lyfjum að halda til að koma í veg fyrir að þessar aukaverkanir komi fram.

##### Börn og unglíngar

Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá börnum á aldrinum 0-4 ára. Ekki hefur enn verið sýnt fram á áhættu og ávinning af notkun Fabrazyme hjá börnum á aldrinum 5 til 7 ára og því er ekki hægt að ráðleggja skammta hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Fabrazyme**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að vera notuð.

Látið lækninn vita ef þú notar einhver lyf sem innihalda klórókín, amíódarón, benókín eða gentamicín. Fræðileg hættu er á að dregið geti úr virkni agalsíðasa beta.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Ekki er mælt með notkun Fabrazyme á meðgöngu. Engin reynsla er af notkun Fabrazyme hjá þunguðum konum. Fabrazyme gæti borist í brjóstamjólk. Ekki er mælt með notkun Fabrazyme meðan þú hefur barn á brjósti.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Fabrazyme á frjósemi.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

### **Akstur og notkun véla**

Ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir sundli, syfju, svima eða yfirlíði meðan á gjöf Fabrazyme stendur eða fljótlega eftir að lyfjagjöf er lokið (sjá kafla 4). Ráðfærðu þig fyrst við lækninn

## **3. Hvernig nota á Fabrazyme**

Fabrazyme er gefið með dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð). Lyfið fæst sem duft sem blandað er við sæft vatn fyrir lyfjagjöf (sjá leiðbeiningar ætlaðar heilbrigðisstarsfólki aftast í þessum fylgiseðli). Alltaf skal nota lyfið nákvæmlega eins og læknirinn hefur mælt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Lyfið má eingöngu nota undir umsjá læknis sem þekkir til meðhöndlunar á Fabrys-sjúkdómi. Mögulegt er að læknirinn mæli með meðferð heima, að því gefnu að þú uppfyllir tiltekin skilyrði. Hafðu samband við lækninn ef þú vilt fá meðferðina heima.

Ráðlagður Fabrazyme skammtur fyrir fullorðna er 1 mg/kg líkamspunga og gefinn einu sinni á tveggja vikna fresti. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá nýrnasjúklingum.

### **Notkun hjá börnum og unglingum**

Ráðlagður Fabrazyme skammtur fyrir börn og unglinga á aldrinum 8 – 16 ára er 1 mg/kg líkamspunga einu sinni á tveggja vikna fresti. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá nýrnasjúklingum.

### **Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður**

Skammtar allt að 3 mg/kg líkamspunga hafa reynst öruggir.

### **Ef gleymist að nota Fabrazyme**

Ef þú missir af innrennsli með Fabrazyme skaltu hafa samband við lækninn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Í klínískum rannsóknum komu aukaverkanir aðallega fram meðan á lyfjagjöf stóð eða fljótlega á eftir (innrennslistengdar verkanir). Grein hefur verið frá alvarlegum, lífshættulegum ofnæmisviðbrögðum (bráðaofnæmislík viðbrögð) hjá nokkrum sjúklingum. Ef alvarlegra aukaverkana verður vart, skal hafa samband við lækni tafarlaust.

Mjög algeng einkenni (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10) eru m.a. kuldahrollur, hiti, kuldatilfinning, ógleði, uppköst, höfuðverkur og óeðlileg tilfinning í húð s.s. brunatilfinning eða nálardofi. Læknirinn kann að ákveða að hægja á innrennslinu eða gefa þér önnur lyf til að koma í veg fyrir að slíkar aukaverkanir komið fram aftur.

Listi yfir aðrar aukaverkanir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- Brjóstverkir
- syfja
- þreyta
- erfiðleikar við öndun
- hraður hjartsláttur
- roði
- fölvi
- kviðverkur
- verkir
- kláði
- bakverkur
- þrengslatilfinning í hálsi
- óeðlileg taramyndun
- útbrot
- sundl
- máttleysi
- hægur hjartsláttur
- hjartsláttarónot
- eyrnasuð
- svefnhöfgi
- minnkað sársaukaskyn
- stíflað nef
- yfirið
- brunatilfinning
- niðurgangur
- hósti
- mäs
- roði
- óþægindi í kvið
- ofsakláði
- vöðvaverkir
- andlitsþroti
- útlímaverkir
- hækkaður blóðþrýstingur
- liðverkir
- nefkoksbólga
- hitaflog
- skyndilegur þroti í andliti eða hálsi
- óþægindi fyrir brjósti
- hitatilfinning
- útlímabjúgur
- andlitsbjúgur
- ofhitnun
- svimi
- auknir öndunarörðugleikar
- dofi í munni
- óþægindi í maga
- vöðvahepingur
- stirðleiki í stoðkerfi
- vöðvahepingur

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100):

- skjálfti
- augnkláði
- hægur hjartsláttur vegna leiðsluflana
- augnroði
- þroti í eyrum
- aukið sársaukanæmi
- eyrnaverkur
- berkjukrampi
- teppa í efri hluta öndunarfæra
- verkur í hálsi
- nefrennsli
- roðaútbrot
- hraðöndun
- brjóstsviði
- kláðaútbrot
- óþægindi í húð
- litabreytingar í húð (fjólubláleitar skellur)
- hita- og kuldatilfinning
- verkir í stoðkerfi
- útlímakuldi
- kyngingarörðugleikar
- nefrennsli
- segamyndun á stungustað
- verkur á innrennslisstað
- inflúensulík veikindi
- upplituð húð
- bólga á innrennslisstað
- lasleiki
- bjúgur

Ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- minnkuð súrefnisþéttni í blóði
- alvarleg æðabólga

Hjá sumum sjúklingum sem fengu í upphafi ráðlagðan skammt og skammtur þeirra síðar minnkaður í langan tíma, var greint oftár frá sumum einkennum Fabry-sjúkdóms.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Fabrazyme

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir „Fyrnist“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

### Óopnuð hettuglös

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

### Blandaðar og þynntar lausnir.

Ekki má geyma blandað innrennslisþykknið heldur á að þynna það strax. Þynntu lausnina má geyma í allt að 24 klst. við 2°C – 8°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Hvað inniheldur Fabrazyme

- Virka innihaldsefnið er agalsíðasi beta, 5 mg eru í einu hettuglasi.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - mannitól
  - einbasískt natríumfosfat einhýdrat
  - tvíbasískt natríumfosfat heptahýdrat

### Útlit Fabrazyme og pakkningastærðir

Fabrazyme fæst sem hvítt til beinhvítt duft. Eftir blöndun fæst tær, litarlaus, agnalaus lausn. Upplausnina verður að þynna frekar. Pakkningastærðir: 1, 5 og 10 hettuglös í öskju. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

#### Markaðsleyfishafi

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411DD Naarden, Holland.

#### Framleiðandi

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Bretland.

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Írland.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**България**  
SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 2 9705300

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**  
sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Eesti**  
sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel. +372 6 273 488

**Ελλάδα**  
sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**  
sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**  
sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**  
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
Tel. +370 5 275 5224

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

**Nederland**  
Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 35 699 1200

**Norge**  
sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: + 47 67 10 71 00

**Österreich**  
sanofi-aventis GmbH  
Tel: + 43 1 80 185 - 0

**Polska**  
sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**  
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**  
Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**  
sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 4800

**Slovenská republika**  
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Italia**  
Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 059 349 811

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Κύπρος**  
sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**United Kingdom**  
Sanofi  
Tel +44 (0)845 372 7101

**Latvija**  
sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

### **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

#### **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

-----  
Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

#### **Leiðbeiningar um notkun – blöndun, þynning og lyfjagjöf**

Stofninn fyrir innrennslisþykkni, lausn verður að blanda með vatni fyrir stungulyf, þynna svo með 0,9% natríumklóríðlausn til inngjafar í bláæð og það er svo gefið með innrennslí í bláæð.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymslukilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda. Ekki má geyma blandað innrennslisþykknið heldur á að þynna það strax. Einungis má geyma þynntu lausnina í allt að 24 klst. við 2°C – 8°C.

#### **Sýnið smitgát**

1. Ákveðið hversu mörg hettuglös þarf að blanda miðað við þyngd viðkomandi sjúklings og náði í þann fjölda í kælinn svo þau nái stofuhita (á u.þ.b. 30 mínútum). Hvert hettuglas af Fabrazyme er einnota.

#### **Blöndun**

2. Sprautið 1,1 ml af vatni fyrir stungulyf í hvert hettuglasið með Fabrazyme 5 mg. Sprautið vatninu ekki of harkalega á duftið til að koma í veg fyrir að froða myndist í glasinu. Þetta er gert með því að bæta vatninu fyrir stungulyf í dropatali hægt niður eftir innanverðu glasinu en ekki beint á frostþurkaða kökuna. Snúið og hallið hverju hettuglasi varlega. Ekki má snúa hettuglasinu á hvolf, hringsnúa því eða hrista það.
3. Blönduð lausnin inniheldur 5 mg af agalsíðasa beta í hverjum ml, og er glær og litlaus. Blandan hefur pH um 7,0. Áður en blandan er þynnt frekar á að skoða hvert hettuglas fyrir sig og gá hvort þar séu einhverjar agnir eða mislitun í lausninni. Notið ekki lausnina ef aðskotaagnir sjást eða ef hún er mislit.
4. Eftir blöndun á að þynna lyfið þegar í stað, til að halda í lágmarki próteinögnum sem myndast geta með tímanum.
5. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **Pynning**

6. Áður en viðeigandi rúmmáli af Fabrazyme blöndu, sem þörf er á fyrir sjúklinginn, er bætt í innrennslispokann er mælt með að fjarlægja sama rúmmál af 0,9% natríumklóríðlausn til inngjafar í bláæð úr innrennslispokanum.
7. Fjarlægið loftrýmið inni í innrennslispokanum til að halda snertifleti lofts/vökva í lágmarki.
8. Dragið rólega 1,0 ml (samsvarar 5 mg) af blandaðri lausn úr hverju hettuglasi þar til náð er því heildarrúmmáli sem þarf í skammt sjúklingsins. Notið ekki síunálar og forðist froðumyndun.
9. Dælið síðan blandaðri lausninni beint í 0,9% natríumklóríðíðlausnina (ekki í loftrými sem eftir situr) þar til lokapéttni er á bilinu 0,05 mg/ml til 0,7 mg/ml. Ákvarðið heildarrúmmálið af 0,9% natríumklóríðíðlausn til innrennslis (á bilinu 50 til 500 ml) byggt á skammti sjúklingsins. Fyrir skammta lægri en 35 mg skal nota að minnsta kosti 50 ml, fyrir skammta á bilinu 35 til 70 mg skal nota að minnsta kosti 100 ml, fyrir skammta á bilinu 70 til 100 mg skal nota að minnsta kosti 250 ml og fyrir skammta hærrí en 100 mg skal aðeins nota 500 ml. Snúið innrennslispokanum varlega á hvolf eða nuddið hann varlega til að blanda þynnta lausnina. Hristið ekki eða hreyfið innrennslispokann óhóflega.

## **Lyfjagjöf**

10. Mælt er með að gefa þynntu lausnina um 0,2 µm raðtengda slöngusú (in-line filter) með lítilli próteinbindingu til þess að fjarlægja próteinagnir án þess að agalsíðasa beta virkni tapist. Í byrjun á innrennslisþraðinn ekki að vera meiri en 0,25 mg/mín. (15 mg/klst.) til að draga úr líkum á innrennslisþengdum aukaverkunum. Þegar gengið hefur verið úr skugga um að sjúklingurinn þoli lyfið vel má auka innrennslisþraðann smám saman í næstu gjöfum.