

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fabrazyme 35 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Fabrazyme 5 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Fabrazyme 35 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička přípravku Fabrazyme obsahuje nominální množství 35 mg agalsidázy beta. Po rekonstituci v 7,2 ml vody pro injekci obsahuje jedna injekční lahvička přípravku Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalsidázy beta. Vzniklý roztok musí být dále ředěn (viz bod 6.6).

Fabrazyme 5 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička přípravku Fabrazyme obsahuje nominální množství 5 mg agalsidázy beta. Po rekonstituci v 1,1 ml vody pro injekci obsahuje jedna injekční lahvička přípravku Fabrazyme 5 mg/ml agalsidázy beta. Vzniklý roztok musí být dále ředěn (viz bod 6.6).

Agalsidáza beta je rekombinantní forma lidské α -galaktosidázy A a vyrábí se rekombinantní DNA technologií z buněčné kultury ovariálních buněk čínských křečičků. Sekvence aminokyselin rekombinantní formy, stejně jako sekvence nukleotidů tvořící její kód, jsou shodné s přirozenou formou α -galaktosidázy A.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
Bílý až téměř bílý lyofilizát nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Fabrazyme je indikován k dlouhodobé enzymatické substituční léčbě u pacientů s potvrzenou diagnózou Fabryho nemoci (nedostatek α -galaktosidázy A).

Přípravek Fabrazyme je indikován k léčbě dospělých, dětí a dospívajících ve věku 8 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Fabrazyme má provádět lékař se zkušenostmi s léčbou Fabryho nemoci nebo jiných dědičných poruch metabolismu.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Fabrazyme je 1 mg/kg tělesné hmotnosti, aplikovaná jedenkrát za dva týdny intravenózní infuzí.

Domácí infuze přípravku Fabrazyme lze zvažovat u pacientů, kteří infuze dobře snášejí. Rozhodnutí o převedení pacienta na domácí infuze lze učinit až po zhodnocení a doporučení ošetřujícím lékařem. Pokud se u pacienta při domácí infuzi objeví nežádoucí účinky, musí **infuzi ihned přerušit** a vyhledat pomoc zdravotnického pracovníka. Následné infuze může být nutné provádět ve zdravotnickém

zařízení. Dávkování a rychlost infuze při domácí infuzi mají zůstat konstantní – pacient je nesmí měnit bez dohledu zdravotnického pracovníka.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s renální insuficiencí není třeba upravovat dávkování.

Porucha funkce jater

Studie u pacientů s jaterní insuficiencí nebyly dosud provedeny.

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku Fabrazyme u pacientů starších 65 let nebyla stanovena a v současnosti nelze pro tyto pacienty doporučit žádný dávkovací režim.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Fabrazyme u dětí ve věku od 0 do 7 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování u dětí ve věku od 5 do 7 let. U dětí ve věku od 0 do 4 let nejsou k dispozici žádné údaje. U dětí ve věku od 8 do 16 let není nutná žádná úprava dávkování.

U pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg má maximální rychlost infuze zůstat 0,25 mg/min (15 mg/hod).

Způsob podání

Přípravek Fabrazyme se podává intravenózní (i.v.) infuzí.

Počáteční rychlost i.v. infuze nemá překročit 0,25 mg/min (15 mg/hod). Rychlost infuze může být v případě reakcí souvisejících s podáním infuze (IAR) zpomalena.

Jakmile je prokázáno, že pacient léčbu dobře toleruje, může se rychlost infuze s každou další infuzí postupně zvyšovat po 0,05 až 0,083 mg/min (jednotlivé zvýšení dávky od 3 do 5 mg/hod). V klinických studiích u klasických pacientů byla rychlost infuze postupně zvyšována, aby se dosáhlo minimální doby trvání 2 hodiny. Toho bylo dosaženo po 8 úvodních infuzích rychlostí 0,25 mg/min (15 mg/hod), bez jakýchkoli IAR, změny rychlosti infuze nebo přerušení infuze. Další zkrácení doby infuze na 1,5 hodiny bylo povoleno u pacientů bez nových IAR v průběhu posledních 10 infuzí nebo hlášených závažných nežádoucích účinků během posledních 5 infuzí. Každé zvýšení rychlosti o 0,083 mg/min (~5 mg/hod) bylo udržováno po dobu 3 po sobě jdoucích infuzí, bez výskytu nových IAR, změny rychlosti infuze nebo přerušení infuze, před následným zvýšením rychlosti.

Návod k rekonstituci a naředění léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Život ohrožující hypersenzitivita (anafylaktická reakce) na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Imunogenita

Protože je agalsidáza beta (r-hαGAL) rekombinantní protein, vznik IgG protilátek lze očekávat u pacientů s nízkou nebo žádnou reziduální enzymatickou aktivitou. U většiny pacientů se vyvinou IgG protilátky proti r-hαGAL zpravidla do 3 měsíců od první infuze přípravku Fabrazyme. S postupem času se u většiny séropozitivních pacientů v klinických studiích prokázal buď klesající trend v titrech (na základě ≥ 4 násobné redukce titrů od naměřeného maxima do posledního měření) (40 % pacientů)

nebo trend tolerance (nedetekovatelné protilátky potvrzené 2 následnými radioimunoprecipitačními (RIP) stanoveními) (14 % pacientů) nebo prokázané konstantní hodnoty (35 % pacientů).

Reakce související s podáním infuze

U pacientů s protilátkami proti r-hαGAL je větší riziko vzniku reakcí souvisejících s podáním infuze (IAR), které jsou definovány jako jakýkoli související nežádoucí účinek, který se objeví v den, kdy byla infuze podána. Tyto pacienty je třeba při dalších aplikacích agalsidázy beta léčit s maximální opatrností (viz bod 4.8). Stav protilátek se musí pravidelně monitorovat.

V klinických studiích u šedesáti sedmi procent (67 %) pacientů došlo k nejméně jedné reakci související s infuzí (viz bod 4.8). Frekvence IAR se s časem snižovala. Pacienti léčení agalsidázou beta v průběhu klinického hodnocení, kteří prodělali lehké nebo středně těžké reakce související s podáním infuze, pokračovali v léčbě po snížení rychlosti infuze (~0,15 mg/min; 10 mg/hod) a/nebo po premedikaci antihistaminiky, paracetamolem, ibuprofenem a/nebo kortikosteroidy.

Hypersenzitivita

Jsou také možné hypersenzitivní reakce alergického typu, jako u všech ostatních intravenózních bílkovinných léčivých přípravků.

U malého počtu pacientů se projeví reakce, které poukazovaly na bezprostřední hypersenzitivitu (typu I). Pokud se vyskytne těžká alergická nebo anafylaktická reakce, je třeba okamžitě zahájit odpovídající léčbu a zvážit okamžité přerušování podávání přípravku Fabrazyme. Přitom je třeba dodržovat aktuální léčebné postupy pro akutní léčbu. Přípravek Fabrazyme byl opatrně znovu nasazen a podán všem 6 pacientům, kteří měli v klinické studii pozitivní test na IgE protilátky nebo pozitivní kožní test na přípravek Fabrazyme. V této klinické studii byla na počátku opětovného nasazení podána snížená dávka při nižší rychlosti infuze ($1/2$ terapeutické dávky při $1/25$ počáteční standardní doporučené rychlosti). Poté, co pacient toleruje infuzi, dávku lze zvyšovat až k dosažení terapeutické dávky 1 mg/kg a rychlost infuze lze zvýšit pomalou titrací v závislosti na snášenlivosti.

Pacienti s pokročilým onemocněním ledvin

Účinek přípravku Fabrazyme na ledviny může být omezen u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí ani žádné studie metabolismu *in vitro* nebyly provedeny. Agalsidáza beta vzhledem ke svému metabolismu pravděpodobně nepůsobuje lékové interakce zprostředkované cytochromem P450.

Přípravek Fabrazyme nemá být podáván společně s chlorochinem, amiodaronem, benochinem nebo gentamicinem kvůli teoretickému riziku inhibice intracelulární aktivity α -galaktosidázy A.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání agalsidázy beta těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech neukázaly žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na vývoj embrya či plodu (viz bod 5.3).

Přípravek Fabrazyme nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Agalsidáza beta se může vylučovat do mateřského mléka. Protože nejsou známy účinky na novorozence vystavené agalsidáze beta prostřednictvím mateřského mléka, doporučuje se při aplikaci přípravku Fabrazyme přerušit kojení.

Fertilita

Studie stanovující možné účinky přípravku Fabrazyme na poruchy fertility nebyly provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fabrazyme může mít v den podání malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, jelikož se mohou vyskytnout tyto nežádoucí účinky: závrať, somnolence, vertigo a synkopa (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Jelikož je agalsidáza beta (r-hαGAL) rekombinantní protein, očekává se u pacientů s nízkou nebo žádnou residuální aktivitou enzymu tvorba protilátek typu IgG. U pacientů s protilátkami proti r-hαGAL je vyšší pravděpodobnost výskytu reakcí souvisejících s podáním infuze (IAR). U malého počtu pacientů byly hlášeny reakce ukazující na akutní reakci přecitlivělosti (typ I) (viz bod 4.4).

Mezi velmi časté nežádoucí účinky patřily zimnice, pyrexie, pocit chladu, nauzea, zvracení, bolest hlavy a parestezie. U šedesáti sedmi procent (67 %) pacientů došlo k reakci související s podáním infuze alespoň jednou. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny anafylaktoidní reakce.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií zahrnujících 168 pacientů (154 mužů a 14 žen) léčených přípravkem Fabrazyme podávaným v dávce 1 mg/kg každé 2 týdny po dobu nejméně jedné infuze a maximálně 5 let jsou uvedeny v následující tabulce podle tříd orgánových systémů a frekvence (velmi časté: $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$ a méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$). Ve světle relativně malého počtu léčených pacientů je výskyt nežádoucích účinků u jednotlivého pacienta definován jako méně častý. Nežádoucí účinky hlášené pouze po uvedení přípravku na trh jsou rovněž zařazeny do níže uvedené tabulky, s frekvencí „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit). Závažnost nežádoucích účinků byla převážně mírná až středně těžká:

Výskyt nežádoucích účinků souvisejících s léčbou přípravkem Fabrazyme

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace	---	nazofaryngitida	rinitida	
Poruchy imunitního systému	---	---	---	anafylaktoidní reakce
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, parestezie	závrať, somnolence, hypestezie, pocit pálení, letargie, synkopa	hyperestezie, tremor	---
Oční poruchy	---	zvýšená tvorba slz	svědění oka, oční hyperemie	---
Ušní poruchy	---	tinnitus, vertigo	otok boltce, bolest ucha	---
Srdeční poruchy	---	tachykardie, palpitace, bradykardie	sinusová bradykardie	---
Cévní poruchy	---	zrudnutí, hypertenze, bledost, hypotenze, nával horka	chladná akra končetin	---
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	---	dyspnoe, nazální kongesce, pocit sevření v hrdle, sípání, kašel, exacerbace dušnosti	bronchospasmus, faryngolaryngeální bolest, rinorea, tachypnoe, překrvení horních cest dýchacích	hypoxie
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení	bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, břišní diskomfort, žaludeční diskomfort, orální hypestezie, průjem	dyspepsie, dysfagie	---
Poruchy kůže a podkožní tkáně	---	pruritus, kopřivka, vyrážka, erytém, generalizovaný pruritus, angioneurotický edém, otok obličeje, makulopapulózní vyrážka	livedo reticularis, erytematózní vyrážka, svědící vyrážka, kožní diskolorace, kožní diskomfort	leukocytoklastická vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	---	bolest v končetině, myalgie, bolest zad, svalové spazmy, artralgie, ztuhlost svalů,	muskuloskeletální bolest	---

		muskuloskeletální ztuhlost		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	zimnice, pyrexie, pocit chladu	únava, hrudní diskomfort, pocit horka, periferní edém, bolest, astenie, bolest na hrudi, edém obličeje, hypertermie	pocit horka a chladu, onemocnění podobné chřipce, bolest v místě infuze, reakce v místě infuze, trombóza v místě injekce, malátnost, edém	---
Vyšetření				snížená saturace kyslíkem
Pro účely této tabulky je ≥ 1 % definováno jako reakce vyskytující se u 2 nebo více pacientů. Terminologie nežádoucích účinků vychází ze slovníku Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)				

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s podáním infuze

Reakce související s podáním infuze nejčastěji zahrnovaly horečku a zimnici. Další příznaky zahrnovaly lehkou nebo středně těžkou dušnost, hypoxii (snížená saturace kyslíkem), pocit sevření v hrdle, hrudní diskomfort, zrudnutí, pruritus, kopřivku, edém obličeje, angioneurotický edém, rinitidu, bronchospasmus, tachypnoe, sípání, hypertenzi, hypotenzi, tachykardii, palpatace, bolest břicha, nauzeu, zvracení, bolest spojenou s podáním infuze včetně bolesti v končetinách, myalgie, a bolest hlavy.

Reakce související s podáním infuze byly léčeny snížením rychlosti infuze společně s aplikací nesteroidních protizánětlivých léčiv, antihistaminik a/nebo kortikosteroidů. U šedesáti sedmi procent (67 %) pacientů se vyskytla alespoň jedna reakce související s podáním infuze. Frekvence těchto reakcí se časem snižovala. Většinu těchto reakcí lze připisat tvorbě protilátek IgG a/nebo aktivaci komplementu. U omezeného počtu pacientů byly zjištěny protilátky IgE (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Omezené informace z klinických studií naznačují, že bezpečnostní profil léčby přípravkem Fabrazyme u pediatrických pacientů ve věku od 5 do 7 let léčených buď 0,5 mg/kg jednou za 2 týdny nebo 1,0 mg/kg jednou za 4 týdny je obdobný jako u pacientů (starších 7 let) léčených 1,0 mg/kg jednou za 2 týdny.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly použity dávky do 3 mg/kg tělesné hmotnosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, enzymy.

ATC kód: A16AB04.

Fabryho nemoc

Fabryho nemoc je dědičné heterogenní a multisystémové progresivní onemocnění, které postihuje muže i ženy. Je charakterizováno nedostatkem α -galaktosidázy. Snížená nebo chybějící aktivita α -galaktosidázy má za následek zvýšené koncentrace GL-3 a s ním související rozpustné formy lyso-GL-3 v plazmě a kumulaci GL-3 v lysosomech mnoha typů buněk včetně endoteliálních a parenchymálních, což nakonec vede k život ohrožujícímu klinickému zhoršení v důsledku renálních, kardiálních a cerebrovaskulárních komplikací.

Mechanismus účinku

Účelem enzymatické substituční terapie je obnovit úroveň enzymatické aktivity dostatečné k odstranění kumulovaného substrátu z tkání orgánů a tím k zamezení, stabilizaci nebo obratu v progresivním poklesu funkce těchto orgánů před vznikem nevratného poškození.

Po intravenózní infuzi je agalsidáza beta rychle odstraňována z krevního oběhu a vázána vaskulárními endoteliálními a parenchymálními buňkami do lysosomů, pravděpodobně prostřednictvím receptorů manózo-6-fosfátu, manózy a asialoglykoproteinů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Fabrazyme byla hodnocena ve dvou studiích u dětí, jedné studii pro určení dávky, ve dvou dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích, jedné otevřené rozšířené studii zahrnující muže i ženy a publikované ve vědecké literatuře.

Ve studii pro určení dávky byly hodnoceny účinky dávek 0,3, 1,0 a 3,0 mg/kg jednou za 2 týdny a dávek 1,0 a 3,0 mg/kg jednou za 2 dny. Při všech uvedených dávkách byla pozorována redukce GL-3 v ledvinách, srdci, kůži a plazmě. Pokles GL-3 v plazmě závisel na dávce, byl však méně konzistentní při dávce 0,3 mg/kg. Reakce související s podáním infuze byly navíc závislé na dávce.

V první klinické placebem kontrolované studii zahrnující 58 pacientů s Fabryho nemocí s klasickým fenotypem (56 mužů a 2 ženy) se účinnost přípravku Fabrazyme na odstranění GL-3 z vaskulárního endotelu ledvin projevila po 20 týdnech léčby. Tohoto odstranění bylo dosaženo u 69 % (20 z 29) pacientů léčených přípravkem Fabrazyme, ale u žádného z pacientů, kterým bylo aplikováno placebo ($p < 0,001$). Toto zjištění bylo dále podepřeno statisticky významným poklesem GL-3 inkluzí v ledvinách, srdci a kůži společně i v jednotlivých orgánech pacientů léčených agalsidázou beta oproti pacientům užívajícím placebo ($p < 0,001$). Trvalé odstranění GL-3 z vaskulárního endotelu ledvin po léčbě agalsidázou beta bylo dále prokázáno v rozšířené otevřené pokračovací studii. Odstranění bylo dosaženo u 47 ze 49 pacientů (96 %), u nichž byly k dispozici informace v 6. měsíci a u 8 z 8 pacientů (100 %) u nichž byly k dispozici informace na konci studie (celkem až 5 let léčby). Odstranění GL-3 bylo rovněž dosaženo u několika dalších typů buněk z ledvin. Léčba vedla k rychlé normalizaci plazmatických hladin GL-3, které zůstaly normální během 5 let.

Renální funkce, měřená rychlostí glomerulární filtrace a kreatininem v séru, rovněž tak proteinurie, zůstávala stabilní u většiny pacientů. Účinek přípravku Fabrazyme na ledviny byl však omezen u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin.

I když nebyly provedeny žádné systematické studie pro posouzení účinku na neurologické známky a příznaky, výsledky rovněž naznačují, že u pacientů může dojít ke snížení bolesti a zvýšení kvality života po enzymatické substituční terapii.

Pro zjištění, zda přípravek Fabrazyme snižuje četnost výskytu renálního, kardiálního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo úmrtí byla provedena další dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie zahrnující 82 pacientů s Fabryho nemocí s klasickým fenotypem (72 mužů a 10 žen). Počet klinických příhod byl podstatně nižší u pacientů léčených přípravkem Fabrazyme

v porovnání s pacienty léčenými placebem [snížení rizika = 53 % u populace „intent-to-treat“ ($p=0,0577$), snížení rizika = 61 % u populace podle protokolu ($p=0,0341$)]. Tento výsledek byl konzistentní při hodnocení renálních, kardiálních i cerebrovaskulárních příhod.

Dvě velké observační studie sledovaly skupinu pacientů ($n=89$ až 105), kteří dostávali standardní dávku přípravku Fabrazyme (1,0 mg/kg každé 2 týdny) nebo sníženou dávku přípravku Fabrazyme (0,3–0,5 mg/kg každé 2 týdny) a následně byli převedeni na agalsidázu alfa (0,2 mg/kg každé 2 týdny) nebo byli přímo převedeni na agalsidázu alfa (0,2 mg/kg každé 2 týdny). Vzhledem k observačnímu, multicentrickému designu těchto studií založenému na reálné klinické praxi existují matoucí faktory ovlivňující interpretaci výsledků, včetně výběru pacientů a zařazení do léčebných skupin a dostupných parametrů mezi centry v čase. Vzhledem k vzácnosti výskytu Fabryho nemoci se populace v observačních studiích překrývala a léčebné skupiny v příslušných studiích byly malé. Kromě toho zůstala většina pacientů se závažnějším průběhem onemocnění, zejména muži, na standardní dávce přípravku Fabrazyme, zatímco pacienti s méně závažným průběhem onemocnění a ženy byli častěji převáděni na jinou léčbu. Srovnání mezi skupinami se proto musí interpretovat s opatrností.

Ve skupině pacientů používajících standardní dávku přípravku Fabrazyme nebyly prokázány žádné významné změny kardiálních, renálních nebo neurologických funkcí ani v příznacích souvisejících s Fabryho nemocí. Podobně nebyly pozorovány žádné významné změny kardiálních nebo neurologických funkcí u pacientů ve skupině se snižující se dávkou přípravku Fabrazyme. U pacientů léčených nižší dávkou ($p < 0,05$) však bylo pozorováno zhoršení renálních parametrů podle měření odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR). Roční poklesy eGFR byly zmírněny u pacientů, kteří byli převedeni zpět na standardní dávku přípravku Fabrazyme. Tyto výsledky odpovídají výsledkům získaným v rámci 10letého následného sledování v kanadském registru Fabryho nemoci.

V observačních studiích byl u pacientů, kteří dostávali sníženou dávku agalsidázy beta, pozorován nárůst symptomů souvisejících s Fabryho nemocí (např. gastrointestinální bolest, průjem).

Po uvedení přípravku na trh byly získány také zkušenosti s pacienty, kteří léčbu přípravkem Fabrazyme zahájili dávkou 1 mg/kg každé 2 týdny a poté po delší dobu dostávali sníženou dávku. U některých z těchto pacientů byla spontánně hlášena zvýšená frekvence výskytu některých z následujících symptomů: bolest, parestezie, průjem, stejně jako kardiální příznaky, příznaky spojené s centrálním nervovým systémem a renální příznaky. Tyto hlášené symptomy připomínají přirozený průběh Fabryho nemoci.

V analýze provedené v registru Fabryho nemoci byla incidence (95% interval spolehlivosti) první závažné klinické příhody u klasických pacientů mužského pohlaví léčených přípravkem Fabrazyme s přetrvávajícími IgG protilátkami proti agalsidáze beta 43,98 (18,99; 86,66), 48,60 (32,03 70,70) a 56,07 (30,65; 94,07) na 1 000 osoboroků ve skupině s nízkým, středním a vysokým titrem. Tyto pozorované rozdíly nebyly statisticky významné.

Pediatrická populace

V jedné otevřené pediatrické studii bylo šestnáct pacientů (ve věku 8–16 let; 14 mužů, 2 ženy) s Fabryho nemocí léčeno po dobu jednoho roku 1,0 mg/kg jednou za 2 týdny. Odstranění GL-3 v endotelu povrchových kožních cév bylo dosaženo u pacientů s kumulací GL-3 při vstupním vyšetření. U 2 pacientek byla kumulace GL-3 v endotelu povrchových kožních cév při vstupním vyšetření nízká nebo žádná, proto lze tento závěr aplikovat pouze u mužských pacientů.

V další 5leté otevřené pediatrické studii bylo 31 pacientů mužského pohlaví ve věku od 5 do 18 let randomizováno před nástupem klinických symptomů zahrnujících důležité orgány a léčených dvěma nízkodávkovými režimy agalsidázy beta 0,5 mg/kg každé 2 týdny nebo 1,0 mg/kg každé 4 týdny. Výsledky v obou léčebných skupinách byly podobné. Skóre GL-3 v endotelu povrchových kožních kapilár bylo během léčby sníženo na nulu nebo se drželo na nule u 19/27 pacientů, kteří dokončili studii bez navýšení dávky. Výchozí biopsie i biopsie po 5 letech byly získány v podskupině 6 pacientů: u všech bylo skóre GL-3 v endotelu ledvinných kapilár sníženo na nulu, ale byly pozorovány vysoce variabilní účinky GL-3 podocytů se snížením u 3 pacientů. Deset (10) pacientů splnilo kritéria

pro zvýšení dávky podle protokolu, dvěma (2) byla zvýšena dávka na doporučenou dávku 1,0 mg/kg jednou za 2 týdny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózní aplikaci agalsidázy beta dospělým v dávkách 0,3 mg, 1 mg a 3 mg/kg tělesné hmotnosti se hodnoty AUC zvýšily více, než by odpovídalo aplikované dávce, a to kvůli snížení clearance naznačující dosažení nasycené clearance. Poločas eliminace byl závislý na dávce a pohyboval se v rozmezí 45–100 minut.

Po intravenózní aplikaci agalsidázy beta dospělým při době infuze asi 300 minut a dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za dva týdny se průměrné plazmatické koncentrace C_{max} pohybovaly od 2 000 do 3 500 ng/ml, zatímco AUC_{inf} od 370 do 780 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$. V_{ss} se pohyboval od 8,3–40,8 l, plazmatická clearance od 119–345 ml/min a průměrný poločas eliminace od 80 do 120 minut.

Agalsidáza beta je bílkovina a očekává se její metabolická degradace hydrolýzou peptidů. Proto se neočekává, že by zhoršená funkce jater mohla klinicky významně ovlivnit farmakokinetiku agalsidázy beta. Renální eliminace agalsidázy beta je považována pouze za doplňkovou cestu vylučování.

Pediatrická populace

Farmakokinetika přípravku Fabrazyme byla rovněž vyhodnocena ve dvou pediatrických studiích. V jedné z těchto studií, 15 pediatrických pacientů s dostupnými farmakokinetickými daty, ve věku od 8,5 do 16 let s tělesnou hmotností od 27,1 do 64,9 kg bylo léčeno dávkou 1,0 mg/kg jednou za 2 týdny. U této populace neměla tělesná hmotnost vliv na clearance agalsidázy beta. Počáteční Cl byla 77 ml/min s V_{ss} 2,6 l; poločas eliminace byl 55 min. Po sérokonverzi IgG se Cl snížila na 35 ml/min, V_{ss} se zvýšil na 5,4 l a poločas se zvýšil na 240 min. Čistým účinkem těchto změn po sérokonverzi bylo zvýšení expozice 2krát až 3krát podle AUC a C_{max} . U pacientů se zvýšenou expozicí po sérokonverzi nedošlo k žádným neočekávaným bezpečnostním problémům.

V jiné studii u 30 pediatrických pacientů s dostupnými farmakokinetickými daty, ve věku od 5 do 18 let, kteří byli léčeni dvěma režimy s nižšími dávkami 0,5 mg/kg jednou za 2 týdny a 1,0 mg/kg každé 4 týdny, byla průměrná Cl 4,6 a 2,3 ml/min/kg, V_{ss} byl 0,27 a 0,22 l/kg a průměrný poločas eliminace byl 88 a 107 min. Po sérokonverzi IgG nebyla zjištěna žádná zjevná změna Cl (+24 % a +6 %), zatímco V_{ss} se zvýšil 1,8 a 2,2krát, s čistým účinkem na malé snížení C_{max} (až -34 % a -11 %) a beze změny AUC (-19 % a -6 %).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání a embryonální/fetální toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie zkoumající další vývojová stadia dosud nebyly provedeny. Neočekává se genotoxický ani kancerogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339)
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E 339)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být přípravek Fabrazyme mísen s jinými léčivými přípravky ve stejné infuzi.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Rekonstituované a naředěné roztoky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Roztok po rekonstituci nelze uchovávat a má být ihned dále naředěn; pouze naředěný roztok lze uchovávat maximálně 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Fabrazyme 35 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Fabrazyme 35 mg se dodává v 20ml injekčních lahvičkách (sklo třídy I). Uzávěr je tvořen silikonizovanou butylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 1, 5 nebo 10 injekčních lahviček v jedné krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Fabrazyme 5 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Fabrazyme 5 mg se dodává v 5ml injekčních lahvičkách (čiré sklo třídy I). Uzávěr je tvořen silikonizovanou butylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 1, 5 nebo 10 injekčních lahviček v jedné krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je třeba rekonstituovat ve vodě pro injekci a dále naředit 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného a poté aplikovat cestou intravenózní infuze. Musí být použita aseptická technika.

Počet injekčních lahviček, jež mají být rekonstituovány, má být stanoven podle tělesné hmotnosti pacienta a potřebný počet injekčních lahviček je třeba vyjmout z chladničky, aby dosáhly pokojové teploty (přibližně za 30 minut). Injekční lahvička přípravku Fabrazyme je určena pouze k jednorázovému použití.

Rekonstituce

Fabrazyme 35 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Každá injekční lahvička přípravku Fabrazyme 35 mg se musí rekonstituovat v 7,2 ml vody pro injekci. Je třeba se vyhnout prudkému nárazu vody pro injekci na prášek, aby se nevytvořila pěna. Postupujte tak, že budete vodu pro injekci přidávat po kapkách po stěně injekční lahvičky a nikoli přímo do lyofilizátu. Injekční lahvičkou je možné jemně otáčet a naklápět ji. Injekční lahvička se nesmí převracet, nesmí se s ní rychle kroužit ani třepat.

Fabrazyme 5 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Každá injekční lahvička přípravku Fabrazyme 5 mg se musí rekonstituovat v 1,1 ml vody pro injekci. Je třeba se vyhnout se prudkému nárazu vody pro injekci na prášek, aby se nevytvořila pěna. Postupujte tak, že budete vodu pro injekci přidávat po kapkách po stěně injekční lahvičky a nikoli přímo do lyofilizátu. Injekční lahvičkou je možné jemně otáčet a naklápět ji. Injekční lahvička se nesmí převracet, nesmí se s ní rychle kroužit ani třepat.

Rekonstituovaný roztok obsahuje 5 mg agalsidázy beta/ml a má vzhled čirého bezbarvého roztoku. pH rekonstituovaného roztoku je asi 7,0. Před dalším ředěním se má rekonstituovaný roztok v každé injekční lahvičce vizuálně zkontrolovat kvůli přítomnosti cizích částic nebo změně barvy. Roztok se nesmí použít, pokud jsou v něm patrné cizorodé částice nebo došlo ke změně barvy.

Po rekonstituci se doporučuje obsah injekčních lahviček rychle naředit, aby se minimalizovala tvorba bílkovinných částic.

Ředění

Fabrazyme 35 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Před přidáním rekonstituovaného přípravku Fabrazyme v objemu potřebném pro dávku pacienta se doporučuje odstranit z infuzního vaku odpovídající objem 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného.

Z infuzního vaku je třeba odstranit vzduch, aby se minimalizovalo rozhraní vzduch/kapalina.

Z každé injekční lahvičky je třeba pomalu odebrat 7,0 ml (což odpovídá 35 mg) rekonstituovaného roztoku až do dosažení celkového objemu potřebného pro dávku pacienta. Nesmí se přitom používat filtrační jehly a je třeba zabránit vzniku pěny.

Rekonstituovaný roztok má být pomalu injektován přímo do 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (ne do zbývajících vzduchového prostoru), čímž vznikne konečná koncentrace v rozmezí 0,05 mg/ml až 0,7 mg/ml. Na základě individuální dávky je třeba stanovit celkový objem 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného (mezi 50 a 500 ml). Pro dávky nižší než 35 mg se má použít minimálně 50 ml, pro dávky 35 až 70 mg se má použít minimálně 100 ml, pro dávky 70 až 100 mg se má použít minimálně 250 ml a pro dávky větší než 100 mg se má použít pouze 500 ml. Infuzní vak je třeba jemně převrátit nebo promnout a promíchat tak zředěný roztok. Infuzním vakem se nesmí třást, ani se s ním nesmí nadměrně třepat.

Fabrazyme 5 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Před přidáním rekonstituovaného přípravku Fabrazyme v objemu potřebném pro dávku pacienta se doporučuje odstranit z infuzního vaku odpovídající objem 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného.

Z infuzního vaku je třeba odstranit vzduch, aby se minimalizovalo rozhraní vzduch/kapalina.

Z každé injekční lahvičky je třeba pomalu odebrat 1,0 ml (což odpovídá 5 mg) rekonstituovaného roztoku až do dosažení celkového objemu potřebného pro dávku pacienta. Nesmí se přitom používat filtrační jehly a je třeba zabránit vzniku pěny.

Rekonstituovaný roztok má být pomalu injektován přímo do 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (ne do zbývajících vzduchového prostoru), čímž vznikne konečná koncentrace v rozmezí 0,05 mg/ml až 0,7 mg/ml. Na základě individuální dávky je třeba stanovit celkový objem 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného (mezi 50 a 500 ml). Pro dávky nižší než 35 mg se má použít minimálně 50 ml, pro dávky 35 až 70 mg se má použít minimálně 100 ml, pro dávky 70 až 100 mg se má použít minimálně 250 ml a pro dávky větší než 100 mg se má použít pouze 500 ml. Infuzní vak je třeba jemně převrátit nebo promnout a promíchat tak zředěný roztok. Infuzním vakem se nesmí třást, ani se s ním nesmí nadměrně třepat.

Aplikace

Doporučuje se aplikovat zředěný roztok přes filtrační vložku vážící bílkoviny o velikosti pórů 0,2 µm, kterou se odstraní bílkovinné částice. Nedojde tak k žádnému snížení aktivity agalsidázy beta. Počáteční rychlost i.v. infuze nemá překročit 0,25 mg/min (15 mg/hod). Rychlost infuze může být v případě reakcí souvisejících s podáním infuze (IAR) zpomalena.

Jakmile je prokázáno, že pacient léčbu dobře toleruje, může se rychlost infuze s každou další infuzí postupně zvyšovat po 0,05 až 0,083 mg/min (jednotlivé zvýšení dávky od 3 do 5 mg/hod). V klinických studiích u klasických pacientů byla rychlost infuze postupně zvyšována, aby se dosáhlo minimální doby trvání 2 hodiny. Toho bylo dosaženo po 8 úvodních infuzích rychlostí 0,25 mg/min (15 mg/hod), bez jakýchkoli IAR, změny rychlosti infuze nebo přerušení infuze. Další zkrácení doby infuze na 1,5 hodiny bylo povoleno u pacientů bez nových IAR v průběhu posledních 10 infuzí nebo hlášených závažných nežádoucích účinků během posledních 5 infuzí. Každé zvýšení rychlosti o 0,083 mg/min (~5 mg/hod) bylo udržováno po dobu 3 po sobě jdoucích infuzí, bez výskytu nových IAR, změny rychlosti infuze nebo přerušení infuze, před následným zvýšením rychlosti.

U pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg má maximální rychlost infuze zůstat 0,25 mg/min (15 mg/hod).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/01/188/001

EU/1/01/188/002

EU/1/01/188/003

EU/1/01/188/004

EU/1/01/188/005

EU/1/01/188/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. srpna 2001

Datum prodloužení registrace: 3. srpna 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Genzyme Corporation
8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue
Framingham
MA 01701 Spojené státy americké

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před použitím přípravku Fabrazyme v domácím prostředí v každém členském státě se musí MAH dohodnout s národní lékovou agenturou na obsahu a formátu edukačního programu, včetně způsobu komunikace, distribuce a dalších aspektů programu.

MAH musí zajistit, aby v každém členském státě, kde je přípravek Fabrazyme uveden na trh, všichni lékaři, u kterých se předpokládá, že budou předepisovat přípravek Fabrazyme, obdrželi následující edukační balíček, jehož obsahem je Příručka pro zdravotnické pracovníky a Příručka pro pacienta/poskytovatele péče.

Edukační materiál pro zdravotnické pracovníky:

Edukační materiál pro zdravotnické pracovníky obsahuje následující položky:

- Příručka pro zdravotnické pracovníky
- Souhrn údajů o přípravku

Příručka pro zdravotnické pracovníky:

Aby se minimalizovalo riziko hypersenzitivních reakcí a chyb v medikaci při podávání infuze v domácím prostředí, bude Příručka pro zdravotnické pracovníky obsahovat následující klíčové bezpečnostní informace zaměřené na poskytnutí návodu zdravotnickým pracovníkům (předepisujícím a/nebo podávajícím přípravek Fabrazyme) při léčbě pacientů, kteří dostávají přípravek Fabrazyme v domácím prostředí:

Informace pro lékaře předepisující přípravek Fabrazyme:

- Informace o riziku chyb v medikaci potenciálně souvisejících s podáváním přípravku Fabrazyme v domácím prostředí.
- Kritéria pro stanovení způsobilosti pro infuzi v domácím prostředí.
- Vedení záznamu infuzí.
- Informace o nutnosti poskytnout materiál pro pacienty všem pacientům, kteří dostávají infuzi přípravku Fabrazyme v domácím prostředí.

Informace pro zdravotnické pracovníky podávající přípravek Fabrazyme:

- Informace o riziku chyb v medikaci potenciálně souvisejících s podáváním přípravku Fabrazyme v domácím prostředí, se zaměřením na opatření potřebná k prevenci chyb v medikaci, k nimž může dojít v domácím prostředí.
- Informace o riziku hypersenzitivních reakcí včetně známek a příznaků hypersenzitivity a doporučených postupů v případě, že se u nich takové příznaky objeví.
- Vedení záznamu infuzí.
- Informace o přípravě a podání infuze přípravku Fabrazyme.
- Vyškolení o způsobu přípravy a podávání infuze přípravku Fabrazyme (pro pacienty, kteří si budou přípravek podávat sami).
- Informace o nutnosti poskytnout materiál pro pacienty všem pacientům, kteří dostávají domácí infuzi přípravku Fabrazyme.

Edukační materiál pro pacienty:

Edukační materiál pro pacienty obsahuje následující položky:

- Příručka pro pacienta
- Příbalová informace pro pacienta

Příručka pro pacienta:

Příručka pro pacienta obsahuje následující položky:

- Informace o riziku hypersenzitivních reakcí včetně známek a příznaků hypersenzitivity a doporučených postupů v případě, že se u nich takové příznaky objeví.
- Vedení záznamu infuzí.
- Podrobné instrukce týkající se rekonstituce a podávání léčivého přípravku (platí pouze pro pacienty, kteří si infuzi podávají sami).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL (1 INJEKČNÍ LAHVIČKA, 5 INJEKČNÍCH LAHVIČEK, 10 INJEKČNÍCH LAHVIČEK)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fabrazyme 35 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
agalsidáza beta

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička přípravku Fabrazyme obsahuje nominálně 35 mg agalsidázy beta.
Po rekonstituci se 7,2 ml vody pro injekci obsahuje jedna injekční lahvička přípravku Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalsidázy beta.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

mannitol (E 421)
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339)
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E 339)
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok.
5 injekčních lahviček prášku pro koncentrát pro infuzní roztok.
10 injekčních lahviček prášku pro koncentrát pro infuzní roztok.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý roztok se musí zlikvidovat.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/01/188/001 1injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok
EU/1/01/188/002 5 injekčních lahviček prášku pro koncentrát pro infuzní roztok
EU/1/01/188/003 10 injekčních lahviček prášku pro koncentrát pro infuzní roztok

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

fabrazyme 35 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Fabrazyme 35 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
agalsidáza beta
Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL (1 INJEKČNÍ LAHVIČKA, 5 INJEKČNÍCH LAHVIČEK, 10 INJEKČNÍCH LAHVIČEK)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fabrazyme 5 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
agalsidáza beta

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička přípravku Fabrazyme obsahuje nominálně 5 mg agalsidázy beta.
Po rekonstituci s 1,1 ml vody pro injekci obsahuje jedna injekční lahvička přípravku Fabrazyme 5 mg/ml agalsidázy beta.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

mannitol (E 421)
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339)
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E 339)
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok.
5 injekčních lahviček prášku pro koncentrát pro infuzní roztok.
10 injekčních lahviček prášku pro koncentrát pro infuzní roztok.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý roztok se musí zlikvidovat.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Genzyme Europe B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/01/188/004 1 injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok.
EU/1/01/188/005 5 injekčních lahviček prášku pro koncentrát pro infuzní roztok.
EU/1/01/188/006 10 injekčních lahviček prášku pro koncentrát pro infuzní roztok.

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

fabrazyme 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Fabrazyme 5 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
agalsidáza beta
Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Fabrazyme 35 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok agalsidáza beta

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Fabrazyme a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fabrazyme používat
3. Jak se přípravek Fabrazyme používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Fabrazyme uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Fabrazyme a k čemu se používá

Přípravek Fabrazyme obsahuje léčivou látku agalsidázu beta a používá se jako enzymatická substituční léčba (náhrada chybějících enzymů) při léčbě Fabryho nemoci, kde enzymatická aktivita alfa-galaktosidázy chybí nebo je nižší než normálně. Pokud trpíte Fabryho nemocí, tuková složka zvaná globotriaosylceramid (GL-3) není z buněk odstraňována a hromadí se ve stěnách cév vnitřních orgánů.

Přípravek Fabrazyme je určen k dlouhodobé enzymatické substituční léčbě u pacientů s potvrzenou diagnózou Fabryho nemoci.

Přípravek Fabrazyme je indikován u dospělých, dětí a dospívajících ve věku 8 let a starších.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fabrazyme používat

Nepoužívejte přípravek Fabrazyme

- pokud jste alergický(á) na agalsidázu beta nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Fabrazyme se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Při léčbě přípravkem Fabrazyme se u Vás mohou vyvinout reakce související s podáním infuze. Reakce související s infuzí jsou veškeré nežádoucí účinky, které se objeví v průběhu infuze nebo do konce dne, kdy byla infuze podána (viz bod 4). Pokud takovou reakci zaznamenáte, je třeba, abyste o ní **neprodleně informoval(a) svého lékaře**. Je možné, že Vám bude nutné podat další léky k zamezení vzniku těchto reakcí.

Děti a dospívající

U dětí ve věku 0–4 let nebyly prováděny žádné klinické studie. Rizika a přínosy používání přípravku Fabrazyme u dětí ve věku 5–7 let nebyly stanoveny, a proto nelze pro tuto věkovou skupinu učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Další léčivé přípravky a přípravek Fabrazyme

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte léky obsahující chlorochin, amiodaron, benochin nebo gentamicin. Existuje zde teoretické riziko snížení aktivity agalsidázy beta.

Těhotenství, kojení a plodnost

Používání přípravku Fabrazyme v těhotenství se nedoporučuje. Neexistují zkušenosti s používáním přípravku Fabrazyme u těhotných žen. Přípravek Fabrazyme se může vylučovat do mateřského mléka. Používání přípravku Fabrazyme v době kojení se nedoporučuje. Nebyly provedeny žádné studie zjišťující vliv přípravku Fabrazyme na plodnost.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné stroje, pokud během infuze nebo krátce po podání přípravku Fabrazyme zaznamenáte závrať, ospalost, točení hlavy nebo mdloby (viz bod 4). Nejdříve se poraďte se svým lékařem.

Přípravek Fabrazyme obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Fabrazyme používá

Přípravek Fabrazyme se podává infuzí do žíly (nitrožilní infuzí). Dodává se ve formě prášku, který se před podáním smísí se sterilní vodou (viz Informace pro zdravotnické pracovníky na konci této příbalové informace).

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Fabrazyme se používá výhradně pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou Fabryho nemoci. Váš lékař Vám může navrhnout domácí léčbu, a to za předpokladu, že splňujete určitá kritéria. Zeptejte se prosím svého lékaře, pokud byste chtěl(a) být léčen(a) doma.

Doporučená dávka přípravku Fabrazyme pro dospělé je 1 mg/kg tělesné hmotnosti jedenkrát za dva týdny, podaná jako nitrožilní infuze. U pacientů s onemocněním ledvin není třeba upravovat dávkování.

Použití u dětí a dospívajících

Doporučená dávka přípravku Fabrazyme u dětí a dospívajících ve věku 8–16 let je 1 mg/kg tělesné hmotnosti jedenkrát za dva týdny. U pacientů s onemocněním ledvin není třeba dávkování upravovat.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Fabrazyme, než jste měl(a)

Dávky do 3 mg/kg tělesné hmotnosti se ukázaly jako bezpečné.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Fabrazyme

Při vynechání infuze přípravku Fabrazyme se obraťte na svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

V klinických studiích byly zjištěny nežádoucí účinky hlavně při podávání přípravku pacientům nebo krátce poté („reakce související s podáním infuze“). U některých pacientů byly hlášeny závažné život ohrožující alergické reakce („anafylaktoidní reakce“). Pokud pocítíte jakékoli závažné nežádoucí účinky, **ihned kontaktujte svého lékaře**.

Mezi velmi časté příznaky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob) patří zimnice, horečka, pocit chladu, pocit na zvracení, zvracení, bolest hlavy a abnormální pocity na kůži jako pálení nebo brnění. Váš lékař se může rozhodnout snížit rychlost infuze nebo Vám podat další léky, které zabrání výskytu takových reakcí.

Seznam dalších nežádoucích účinků:

Časté (vyskytující se až u 1 z 10 osob):

- | | | |
|--|---|-------------------------------|
| • bolest na hrudi | • ospalost | • únava |
| • obtížné dýchání | • zrychlený tep | • zrudnutí |
| • bledost | • bolest břicha | • bolest |
| • svědění | • bolest zad | • stažení hrdla |
| • abnormální slzení | • vyrážka | • závrať |
| • slabost | • nízká tepová frekvence | • bušení srdce |
| • ušní šelest | • netečnost | • snížená citlivost na bolest |
| • ucpaní nosu
(překrvená nosní
sliznice) | • synkopa (krátkodobá
ztráta vědomí) | • pocit pálení |
| • průjem | • kašel | • sípání |
| • zčervenání | • nepříjemný pocit v oblasti
břicha | • kopřivka |
| • bolest svalů | • otoky obličeje | • bolest končetin |
| • zvýšený krevní tlak | • bolest kloubů | • zánět nosohltanu |
| • náhlý otok obličeje
nebo hrdla | • pokles krevního tlaku | • návaly horka |
| • otok končetin | • nepříjemný pocit na hrudi | • pocity horka |
| • točení hlavy | • otok tváře | • zvýšení tělesné teploty |
| • žaludeční potíže | • zhoršené obtíže při
dýchání | • snížená citlivost úst |
| • svalové křeče | • napětí ve svalech | • ztuhlost svalů a kloubů |

Méně časté (vyskytující se až u 1 ze 100 osob):

- | | | |
|-------------------------|---------------------------------|--|
| • třes | • svědění očí | • nízká tepová frekvence způsobená
poruchami vedení |
| • zarudnutí očí | • otok uší | • zvýšená citlivost na bolest |
| • bolest uší | • zúžení průdušek | • překrvení horních cest dýchacích |
| • bolest v krku | • rýma | • červená vyrážka |
| • zrychlený dech | • pálení žáhy | • změna barvy kůže (nafialovělé skvrny) |
| • svědivá vyrážka | • nepříjemný pocit na kůži | • chlad končetin |
| • pocity horka a chladu | • bolest svalů a kostí | • krevní sraženina v místě podání injekce |
| • obtížné polykání | • zánět nosní sliznice | • změna barvy kůže |
| • bolest v místě infuze | • onemocnění podobné
chřipce | • otok |
| • reakce v místě infuze | • malátnost | |

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- snížená hladina kyslíku
- závažný zánět žil v krvi

U některých pacientů na začátku léčených doporučenou dávkou, jejichž dávka byla poté na delší dobu snížena, byly některé příznaky Fabryho nemoci hlášeny častěji.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Fabrazyme uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za zkratkou „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Rekonstituované a naředěné roztoky

Rekonstituované roztoky nelze uchovávat a je třeba je okamžitě naředit. Zředěný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Fabrazyme obsahuje

- Léčivou látkou je agalsidáza beta, 1 injekční lahvička obsahuje 35 mg. Po rekonstituci jedna injekční lahvička obsahuje 5 mg/ml agalsidázy beta.
- Pomocné látky jsou:
 - Mannitol (E 421)
 - Monohydrát dihydrofosforečnanu sodného (E 339)
 - Heptahydrát hydrogenufosforečnanu sodného (E 339)

Jak přípravek Fabrazyme vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Fabrazyme se dodává jako bílý až téměř bílý prášek. Po rekonstituci tvoří čirou bezbarvou kapalinu neobsahující cizí částice. Rekonstituovaný roztok je třeba dále naředit.

Velikost balení: 1, 5 nebo 10 injekčních lahviček v jedné krabičce. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko

Výrobce

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

Danmark
Sanofi 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
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

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

Sverige
Sanofi AB

Tel: 800536389

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití – rozpouštění, ředění a aplikace

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je třeba rekonstituovat ve vodě pro injekci a dále naředit 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného a poté aplikovat cestou intravenózní infuze.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Rekonstituovaný roztok nelze uchovávat a je třeba ho ihned naředit; pouze naředěný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Používejte aseptickou techniku

1. Počet injekčních lahviček, jež mají být rekonstituovány, má být stanoven podle tělesné hmotnosti pacienta a potřebný počet injekčních lahviček je třeba vyjmout z chladničky, aby dosáhly pokojové teploty (přibližně za 30 minut). Injekční lahvička přípravku Fabrazyme je určena pouze k jednorázovému použití.

Rekonstituce

2. Každá injekční lahvička přípravku Fabrazyme 35 mg se musí rekonstituovat v 7,2 ml vody pro injekci. Je třeba se vyhnout prudkému nárazu vody pro injekci na prášek, aby se nevytvořila pěna. Postupujte tak, že budete vodu pro injekci přidávat po kapkách po stěně injekční lahvičky a nikoli přímo do lyofilizátu. Injekční lahvičkou je možné jemně otáčet a naklápět ji. Injekční lahvička se nesmí převracet, nesmí se s ní rychle kroužit ani třepat.
3. Rekonstituovaný roztok obsahuje 5 mg agalsidázy beta/ml a má vzhled čirého bezbarvého roztoku. pH rekonstituovaného roztoku je asi 7,0. Před dalším ředěním se má rekonstituovaný roztok v každé injekční lahvičce vizuálně zkontrolovat kvůli přítomnosti cizích částic nebo změně barvy. Roztok se nesmí použít, pokud jsou v něm patrné cizorodé částice nebo došlo ke změně barvy.
4. Po rekonstituci se doporučuje obsah injekčních lahviček rychle naředit, aby se minimalizovala tvorba bílkovinných částic.

5. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Ředění

6. Před přidáním rekonstituovaného přípravku Fabrazyme v objemu potřebném pro dávku pacienta se doporučuje odstranit z infuzního vaku odpovídající objem 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného.
7. Z infuzního vaku je třeba odstranit vzduch, aby se minimalizovalo rozhraní vzduch/kapalina.
8. Z každé injekční lahvičky je třeba pomalu odebrat 7,0 ml (odpovídající 35 mg) rekonstituovaného roztoku až do dosažení celkového objemu potřebného pro dávku pacienta. Nesmí se přitom používat filtrační jehly a je třeba zabránit vzniku pěny.
9. Rekonstituovaný roztok má být pomalu injektován přímo do 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (ne do zbývajících vzduchového prostoru), čímž vznikne konečná koncentrace v rozmezí 0,05 mg/ml až 0,7 mg/ml. Na základě individuální dávky je třeba stanovit celkový objem 0,9 % infuzního roztoku chloridu sodného (mezi 50 a 500 ml). Pro dávky nižší než 35 mg se má použít minimálně 50 ml, pro dávky 35 až 70 se má použít minimálně 100 ml, pro dávky 70 až 100 mg se má použít minimálně 250 ml a pro dávky větší než 100 mg se má použít pouze 500 ml. Infuzní vak je třeba jemně převrátit nebo promnout a promíchat tak zředěný roztok. Infuzním vakem se nesmí třást, ani se s ním nesmí nadměrně třepat.

Aplikace

10. Doporučuje se aplikovat zředěný roztok přes filtrační vložku vázící bílkoviny o velikosti pórů 0,2 µm, kterou se odstraní bílkovinné částice. Nedojde tak k žádnému snížení aktivity agalsidázy beta. Počáteční rychlost infuze nemá překročit 0,25 mg/min (15 mg/hod). Rychlost infuze může být v případě reakcí souvisejících s podáním infuze (IAR) zpomalena.

Jakmile je prokázáno, že pacient léčbu dobře toleruje, může se rychlost infuze s každou další infuzí postupně zvyšovat po 0,05 až 0,083 mg/min (jednotlivé zvýšení dávky od 3 do 5 mg/hod). V klinických studiích u klasických pacientů byla rychlost infuze postupně zvyšována, aby se dosáhlo minimální doby trvání 2 hodiny. Toho bylo dosaženo po 8 úvodních infuzích rychlostí 0,25 mg/min (15 mg/hod), bez jakýchkoli IAR, změny rychlosti infuze nebo přerušení infuze. Další zkrácení doby infuze na 1,5 hodiny bylo povoleno u pacientů bez nových IAR v průběhu posledních 10 infuzí nebo hlášených závažných nežádoucích účinků během posledních 5 infuzí. Každé zvýšení rychlosti o 0,083 mg/min (~5 mg/hod) bylo udržováno po dobu 3 po sobě jdoucích infuzí, bez výskytu nových IAR, změny rychlosti infuze nebo přerušení infuze, před následným zvýšením rychlosti.

U pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg má maximální rychlost infuze zůstat 0,25 mg/min (15 mg/hod).

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Fabrazyme 5 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok agalsidáza beta

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Fabrazyme a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fabrazyme používat
3. Jak se přípravek Fabrazyme používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Fabrazyme uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Fabrazyme a k čemu se používá

Přípravek Fabrazyme obsahuje léčivou látku agalsidázu beta a používá se jako enzymatická substituční léčba (náhrada chybějících enzymů) při léčbě Fabryho nemoci, kde enzymatická aktivita alfa-galaktosidázy chybí nebo je nižší než normálně. Pokud trpíte Fabryho nemocí, tuková složka zvaná globotriaosylceramid (GL-3) není z buněk odstraňována a hromadí se ve stěnách cév vnitřních orgánů.

Přípravek Fabrazyme je určen k dlouhodobé enzymatické substituční léčbě u pacientů s potvrzenou diagnózou Fabryho nemoci.

Přípravek Fabrazyme je indikován u dospělých, dětí a dospívajících ve věku 8 let a starších.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fabrazyme používat

Nepoužívejte přípravek Fabrazyme

- pokud jste alergický(á) na agalsidázu beta nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Fabrazyme se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Při léčbě přípravkem Fabrazyme se u Vás mohou vyvinout reakce související s podáním infuze. Reakce související s infuzí jsou veškeré nežádoucí účinky, které se objeví v průběhu infuze nebo do konce dne, kdy byla infuze podána (viz bod 4). Pokud takovou reakci zaznamenáte, je třeba, abyste o ní **neprodleně informoval(a) svého lékaře**. Je možné, že Vám bude nutné podat další léky k zamezení vzniku těchto reakcí.

Děti a dospívající

U dětí ve věku 0–4 let nebyly prováděny žádné klinické studie. Rizika a přínosy používání přípravku Fabrazyme u dětí ve věku 5–7 let nebyly stanoveny, a proto nelze pro tuto věkovou skupinu učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Další léčivé přípravky a přípravek Fabrazyme

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte léky obsahující chlorochin, amiodaron, benochin nebo gentamicin. Existuje zde teoretické riziko snížení aktivity agalsidázy beta.

Těhotenství, kojení a plodnost

Používání přípravku Fabrazyme v těhotenství se nedoporučuje. Neexistují zkušenosti s používáním přípravku Fabrazyme u těhotných žen. Přípravek Fabrazyme se může vylučovat do mateřského mléka. Používání přípravku Fabrazyme v době kojení se nedoporučuje. Nebyly provedeny žádné studie zjišťující vliv přípravku Fabrazyme na plodnost.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné stroje, pokud během infuze nebo krátce po podání přípravku Fabrazyme zaznamenáte závrať, ospalost, točení hlavy nebo mdloby (viz bod 4). Nejdříve se poraďte se svým lékařem.

Přípravek Fabrazyme obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Fabrazyme používá

Přípravek Fabrazyme se podává infuzí do žíly (nitrožilní infuzí). Dodává se ve formě prášku, který se před podáním smísí se sterilní vodou (viz Informace pro zdravotnické pracovníky na konci této příbalové informace).

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Fabrazyme se používá výhradně pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou Fabryho nemoci. Váš lékař Vám může navrhnout domácí léčbu, a to za předpokladu, že splňujete určitá kritéria. Zeptejte se prosím svého lékaře, pokud byste chtěl(a) být léčen(a) doma.

Doporučená dávka přípravku Fabrazyme pro dospělé je 1 mg/kg tělesné hmotnosti jedenkrát za dva týdny, podaná jako nitrožilní infuze. U pacientů s onemocněním ledvin není třeba upravovat dávkování.

Použití u dětí a dospívajících

Doporučená dávka přípravku Fabrazyme u dětí a dospívajících ve věku 8–16 let je 1 mg/kg tělesné hmotnosti jedenkrát za dva týdny. U pacientů s onemocněním ledvin není třeba dávkování upravovat.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Fabrazyme, než jste měl(a)

Dávky do 3 mg/kg tělesné hmotnosti se ukázaly jako bezpečné.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Fabrazyme

Při vynechání infuze přípravku Fabrazyme se obraťte na svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

V klinických studiích byly zjištěny nežádoucí účinky hlavně při podávání přípravku pacientům nebo krátce poté („reakce související s podáním infuze“). U některých pacientů byly hlášeny závažné život ohrožující alergické reakce („anafylaktoidní reakce“). Pokud pocítíte jakékoli závažné nežádoucí účinky, **ihned kontaktujte svého lékaře**.

Mezi velmi časté příznaky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob) patří zimnice, horečka, pocit chladu, pocit na zvracení, zvracení, bolest hlavy a abnormální pocity na kůži jako pálení nebo brnění. Váš lékař se může rozhodnout snížit rychlost infuze nebo Vám podat další léky, které zabrání výskytu takových reakcí.

Seznam dalších nežádoucích účinků:

Časté (vyskytující se až u 1 z 10 osob):

- | | | |
|--|---|-------------------------------|
| • bolest na hrudi | • ospalost | • únava |
| • obtížné dýchání | • zrychlený tep | • zrudnutí |
| • bledost | • bolest břicha | • bolest |
| • svědění | • bolest zad | • stažení hrdla |
| • abnormální slzení | • vyrážka | • závrať |
| • slabost | • nízká tepová frekvence | • bušení srdce |
| • ušní šelest | • netečnost | • snížená citlivost na bolest |
| • ucpaní nosu
(překrvená nosní
sliznice) | • synkopa (krátkodobá
ztráta vědomí) | • pocit pálení |
| • průjem | • kašel | • sípání |
| • zčervenání | • nepříjemný pocit v oblasti
břicha | • kopřivka |
| • bolest svalů | • otoky obličeje | • bolest končetin |
| • zvýšený krevní tlak | • bolest kloubů | • zánět nosohltanu |
| • náhlý otok obličeje
nebo hrdla | • pokles krevního tlaku | • návaly horka |
| • otok končetin | • nepříjemný pocit na hrudi | • pocity horka |
| • točení hlavy | • otok tváře | • zvýšení tělesné teploty |
| • žaludeční potíže | • zhoršené obtíže při
dýchání | • snížená citlivost úst |
| • svalové křeče | • napětí ve svalech | • ztuhlost svalů a kloubů |

Méně časté (vyskytující se až u 1 ze 100 osob):

- | | | |
|-------------------------|---------------------------------|--|
| • třes | • svědění očí | • nízká tepová frekvence způsobená
poruchami vedení |
| • zarudnutí očí | • otok uší | • zvýšená citlivost na bolest |
| • bolest uší | • zúžení průdušek | • překrvení horních cest dýchacích |
| • bolest v krku | • rýma | • červená vyrážka |
| • zrychlený dech | • pálení žáhy | • změna barvy kůže (nafialovělé skvrny) |
| • svědivá vyrážka | • nepříjemný pocit na kůži | • chlad končetin |
| • pocity horka a chladu | • bolest svalů a kostí | • krevní sraženina v místě podání injekce |
| • obtížné polykání | • zánět nosní sliznice | • změna barvy kůže |
| • bolest v místě infuze | • onemocnění podobné
chřipce | • otok |
| • reakce v místě infuze | • malátnost | |

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- snížená hladina kyslíku
- závažný zánět žil v krvi

U některých pacientů na začátku léčených doporučenou dávkou, jejichž dávka byla poté na delší dobu snížena, byly některé příznaky Fabryho nemoci hlášeny častěji.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Fabrazyme uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za zkratkou „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Rekonstituované a naředěné roztoky

Rekonstituované roztoky nelze uchovávat a je třeba je okamžitě naředit. Zředěný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Fabrazyme obsahuje

- Léčivou látkou je agalsidáza beta, 1 injekční lahvička obsahuje 5 mg. Po rekonstituci jedna injekční lahvička obsahuje 5 mg/ml agalsidázy beta.
- Pomocné látky jsou:
 - Mannitol (E 421)
 - Monohydrát dihydrofosforečnanu sodného (E 339)
 - Heptahydrát hydrogenufosforečnanu sodného (E 339).

Jak přípravek Fabrazyme vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Fabrazyme se dodává jako bílý až téměř bílý prášek. Po rekonstituci tvoří čirou bezbarvou kapalinu neobsahující cizí částice. Rekonstituovaný roztok je třeba dále naředit. Velikost balení: 1, 5 nebo 10 injekčních lahviček v jedné krabičce. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko

Výrobce

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

Danmark
Sanofi 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
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

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

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

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití – rozpouštění, ředění a aplikace

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je třeba rekonstituovat ve vodě pro injekci a dále naředit 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného a poté aplikovat cestou intravenózní infuze.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Rekonstituovaný roztok nelze uchovávat a je třeba ho ihned naředit; pouze naředěný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Používejte aseptickou techniku

1. Počet injekčních lahviček, jež mají být rekonstituovány, má být stanoven podle tělesné hmotnosti pacienta a potřebný počet injekčních lahviček je třeba vyjmout z chladničky, aby dosáhly pokojové teploty (přibližně za 30 minut). Injekční lahvička přípravku Fabrazyme je určena pouze k jednorázovému použití.

Rekonstituce

2. Každá injekční lahvička přípravku Fabrazyme 5 mg se musí rekonstituovat v 1,1 ml vody pro injekci. Je třeba se vyhnout prudkému nárazu vody pro injekci na prášek, aby se nevytvořila pěna. Postupujte tak, že budete vodu pro injekci přidávat po kapkách po stěně injekční lahvičky a nikoli přímo do lyofilizátu. Injekční lahvičkou je možné jemně otáčet a naklápět ji. Injekční lahvička se nesmí převracet, nesmí se s ní rychle kroužit ani třepat.
3. Rekonstituovaný roztok obsahuje 5 mg agalsidázy beta/ml a má vzhled čirého bezbarvého roztoku. pH rekonstituovaného roztoku je asi 7,0. Před dalším ředěním se má rekonstituovaný roztok v každé injekční lahvičce vizuálně zkontrolovat kvůli přítomnosti cizích částic nebo změně barvy. Roztok se nesmí použít, pokud jsou v něm patrné cizorodé částice nebo došlo ke změně barvy.
4. Po rekonstituci se doporučuje obsah injekčních lahviček rychle naředit, aby se minimalizovala tvorba bílkovinných částic.
5. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Ředění

6. Před přidáním rekonstituovaného přípravku Fabrazyme v objemu potřebném pro dávku pacienta se doporučuje odstranit z infuzního vaku odpovídající objem 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného.
7. Z infuzního vaku je třeba odstranit vzduch, aby se minimalizovalo rozhraní vzduch/kapalina.
8. Z každé injekční lahvičky je třeba pomalu odebrat 1,0 ml (odpovídající 5 mg) rekonstituovaného roztoku až do dosažení celkového objemu potřebného pro dávku pacienta. Nesmí se přitom používat filtrační jehly a je třeba zabránit vzniku pěny.
9. Rekonstituovaný roztok má být pomalu injektován přímo do 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (ne do zbývajících vzduchového prostoru), čímž vznikne konečná koncentrace v rozmezí 0,05 mg/ml až 0,7 mg/ml. Na základě individuální dávky je třeba stanovit celkový objem 0,9 % infuzního roztoku chloridu sodného (mezi 50 a 500 ml). Pro dávky nižší než 35 mg se má použít minimálně 50 ml, pro dávky 35 až 70 se má použít minimálně 100 ml, pro dávky 70 až 100 mg se má použít minimálně 250 ml a pro dávky větší než 100 mg se má použít pouze 500 ml. Infuzní vak je třeba jemně převrátit nebo promnout a promíchat tak zředěný roztok. Infuzním vakem se nesmí třást, ani se s ním nesmí nadměrně třepat.

Aplikace

10. Doporučuje se aplikovat zředěný roztok přes filtrační vložku vážící bílkoviny o velikosti pórů 0,2 μm , kterou se odstraní bílkovinné částice. Nedojde tak k žádnému snížení aktivity agalsidázy beta. Počáteční rychlost infuze nemá překročit 0,25 mg/min (15 mg/hod). Rychlost infuze může být v případě reakcí souvisejících s podáním infuze (IAR) zpomalena.

Jakmile je prokázáno, že pacient léčbu dobře toleruje, může se rychlost infuze s každou další infuzí postupně zvyšovat po 0,05 až 0,083 mg/min (jednotlivé zvýšení dávky od 3 do 5 mg/hod). V klinických studiích u klasických pacientů byla rychlost infuze postupně zvyšována, aby se dosáhlo minimální doby trvání 2 hodiny. Toho bylo dosaženo po 8 úvodních infuzích rychlostí 0,25 mg/min (15 mg/hod), bez jakýchkoli IAR, změny rychlosti infuze nebo přerušení infuze. Další zkrácení doby infuze na 1,5 hodiny bylo povoleno u pacientů bez nových IAR v průběhu posledních 10 infuzí nebo hlášených závažných nežádoucích účinků během posledních 5 infuzí. Každé zvýšení rychlosti o 0,083 mg/min (~5 mg/hod) bylo udržováno po dobu 3 po sobě jdoucích infuzí, bez výskytu nových IAR, změny rychlosti infuze nebo přerušení infuze, před následným zvýšením rychlosti.

U pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg má maximální rychlost infuze zůstat 0,25 mg/min (15 mg/hod).