

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- α -galaktosíðasa sem búinn er til með raðbrigða erfðatækni í frumurækt þar sem notaðar eru eggjastokksfrumur úr kínverskum hömstrum (CHO). Amínósýruröð raðbrigðisins svo og kirniröðin sem próteinið er þýtt eftir eru þær sömu og í náttúrulegum α -galaktosíðasa A.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Hvít eða beinhvít frostþurrkað lyf 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 α -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 líkamsþunga, gefinn einu sinni á tveggja vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

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 innrennslisraða við innrennsli heima nema undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skammtastærð fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

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 skammtaáðlögun er nauðsynlegt fyrir börn á aldrinum 8-16 ára.

Lyfjagjöf

Fabrazyme á að gefa með innrennsli í bláæð.

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 innrennslisraðann smám saman í næstu gjöfum.

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 ≥ 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.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

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, benókíni eða gentamícíni vegna fræðilegrar hættu á heftri innanfrumu α -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.

Brjóstagjöf

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 brjóstagjöf 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, svefnhöfgi, svimi og yfirið geta komið fyrir (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Þar sem agalsíðasi beta (r-hoGAL) er raðbrigða prótein er gert ráð fyrir myndun IgG mótefna hjá sjúklingum með litla eða enga eftirstandandi ensímvrirni. Sjúklingar með mótefni gegn r-hoGAL 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.

Tafla með aukaverkunum

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	
Önæmiskerfi				Bráðaofnæmislík viðbrögð
Taugakerfi	Höfuðverkur, náladofi	Sundl, svefndrungi, tilfinningadofi, brunatilfinning, svefnhöfgi, yfirlið	Tilfinninganæmi, skjálfti	
Augu		Aukin taramyndun	Augnkláði, blóðríki í augum	
Eyru og vöfundarhús		Eyrnasuð, svimi	Þroti í eyrum, eyrnavekur	
Hjarta		Hraðsláttur, hjarsláttarónot, hægláttur	Gúlshægláttur	
Æðar		Andlitsroði, háþrýstingur, fölvi, lágþrýstingur, hitakóf	Útlimakuldi	
Öndunarfæri, brjósthól 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	Hvítkorna-sundrandi æðabólga
Stoðkerfi og bandvefur		Verkur í útlimum, vöðvaþrautir, bakverkur, vöðvakrampi liðverkir, stífir vöðvar, stírðleiki í stoðkerfi	Verkur í stoðkerfi	

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Kuldahrollur, sótthiti, kuldatilfinning	Preyta, 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	
Rannsóknaniðurstöður				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 völdum aukaverkunum

Innrennslistengd viðbrögð

Algengustu innrennslistengdu 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, innrennslistengdir verkir, þar á meðal verkir í útlimum, vöðvaþrautir og höfuðverkur.

Brugðist var við innrennslistengdum aukaverkunum með því að draga úr innrennslisþraða og gefa bólgueyðandi lyf, andhistamín og/eða barkstera. Sextíu og sjö prósent (67%) sjúklinga urðu varir við að minnsta kosti eina innrennslistengda 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 Ofskömmtun

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 α -galaktósídas. Ef virkni α -galaktósídas er skert

eða ekki til staðar leiðir það til hærri þéttni í plasma af GL-3 (glóbótíraosýlkeramíð) og tengda leysanlega forminu lyso-GL-3 og þá safnast GL-3 fyrir í leysiögnum í mörgum frumugerðum, þ.m.t. í innþekjufrumum og grunnvefsfrumum, sem að lokum getur leitt til lífshættulegrar klínískrar hrörnnunar vegna fylgikvilla í nýrum, hjarta eða heila.

Verkunarháttur

Grundvallarforsenda fyrir ensímuppbótarmeðferð 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.

Verkun og öryggi

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

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 frumutegundum 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 ensímuppbótarmeðferð.

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.

Í tveimur yfirgripsmiklum áhorfsrannsóknum var fylgst með hópi sjúklinga ($n = 89$ til 105) sem var haldið á staðalskammti af Fabrazyme (1,0 mg/kg á 2 vikna fresti) eða var ávísað minni skammti af

Fabrazyme (0,3-0,5 mg/kg á 2 vikna fresti) og í kjölfarið skipt yfir á agalsíðasa alfa (0,2 mg/kg á 2 vikna fresti) eða skipt beint yfir á agalsíðasa alfa (0,2 mg/kg á 2 vikna fresti). Vegna hönnunar rannsóknarinnar sem fjölsetra áhorfsrannsókn sem byggðist á klínískum aðstæðum daglegs lífs (real-world clinical setting) eru gruggandi þættir til staðar sem hafa áhrif á túlkun niðurstaðna, meðal annars á val sjúklinga og flokkun í meðferðarhópa og fyrirliggjandi breytur á milli rannsóknarsetra á tímanum. Vegna þess hvað Fabry-sjúkdómur er sjaldgæfur varð skörun í hópi þátttakenda í áhorfsrannsóknunum og meðferðarhópar í viðkomandi rannsóknum voru litlir. Auk þess héldu flestir sjúklingar með alvarlegri tilfelli sjúkdómsins, einkum karlar, áfram á staðalskammti Fabrazyme en meðferðarskipti komu oftast fram hjá sjúklingum með minna alvarlegri tilfelli og hjá konum. Því skal túlka samanburð á milli hópanna af varúð.

Hópurinn sem fékk staðalskammt af Fabrazyme sýndi engar marktækar breytingar á líffærastarfsemi hjarta, nýrna eða taugakerfis eða einkennum sem tengjast Fabry-sjúkdómi. Á sama hátt komu engar marktækar breytingar fram á starfsemi hjarta eða taugakerfis fram hjá sjúklingum í hópnum sem fékk minni skammt af Fabrazyme. Versnun kom þó fram í breytum fyrir nýru, mæld sem áætlaður gauklasíunarhraði (eGFR), hjá sjúklingum sem fengu meðferð með minni skammti ($p < 0,05$). Dregið var úr árlegri minnkun í eGFR hjá sjúklingum sem aftur var skipt yfir á staðalskammt af Fabrazyme. Niðurstöðurnar eru í samræmi við upplýsingar úr 10 ára eftirliti frá Canadian Fabry Disease Initiative Registry.

Í áhorfsrannsóknunum kom fram aukning á einkennum sem tengjast Fabry-sjúkdómi (t.d. verkur frá meltingarfærum, niðurgangur) hjá sjúklingum sem höfðu fengið skammtaminnkun af agalsíðasa beta.

Eftir markaðssetningu lyfsins fékkst einnig reynsla hjá sjúklingum sem hófu meðferð á Fabrazyme 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.

Í greiningu sem gerð var á Fabry sjúklingaskránni var nýgengihlufall (95% öryggisbil) fyrsta verulega klíniska tilvikið hjá dæmigerðum karlkynssjúklingum sem fá meðferð með Fabrazyme og eru með viðvarandi agalsíðasa beta IgG mótefni 43,98 (18,99; 86,66), 48,60 (32,03; 70,70) og 56,07 (30,65; 94,07) á hver 1.000 mannár í hópnum sem voru með lágan, miðlungs og háan títra, talið upp í sömu röð. Munurinn var ekki tölfræðilega marktækur.

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 meðferðarhópnum 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 lækun 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 Lyfjahvörf

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 μ 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 lyfjahvörf agalsíðasa beta á neinn klínískt marktækan hátt. Brotthvarf agalsíðasa beta um nýru er talin vera minni háttar úthreinsunarleið.

Börn

Lyfjahvörf 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 lyfjahvörf 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 mótefnaveindingar 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 mótefnaveindingar var 2- til 3-föld aukning útsetningar miðað við AUC og C_{max} . Engin óvænt öryggisatriði komu fram hjá sjúklingum með aukna útsetningu eftir mótefnaveindingu.

Í annarri rannsókn var 30 sjúklingum á aldrinum 5 til 18 ára, þar sem upplýsingar um lyfjahvörf 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 Vss var 0,27 og 0,22 l/kg fyrir hvorn hóp og meðalhelmingunartími útskilnaðar var 88 og 107 mínútur, fyrir hvorn hóp. Í kjölfar mótefnaveindingar IgG var engin greinileg breyting á úthreinsun (+24% og +6%, fyrir hvorn hóp) en Vss var 1,8 og 2,2-falt hærra þar sem hrein áhrif voru örlítill aukning á C_{max} (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 fóstur/fósturvísi. Rannsóknir er varða önnur þróunarstig hafa ekki verið gerðar. Ekki er að búast við eiturverkunum á erfðæfni eða krabbameinsvaldandi áhrifum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)

Natríumtvívetnisfosfat einhýdrat (E339)

Tvínatríumfosfat heptahýdrat (E339)

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 lyfsins 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 rífið 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 rífið 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 fyrir stungulyf og það er svo gefið með innrennsli í bláæð. Viðhafið smitgát.

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

Blöndun

Fabrazyme 35 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

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

Fabrazyme 5 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas með Fabrazyme 5 mg á að blanda með 1,1 ml af vatni fyrir stungulyf. Sprautið vatninu ekki of harkalega á stofninn til að koma í veg fyrir froðumyndun. Þetta er gert með því að bæta vatninu fyrir stungulyf í dropatali hægt niður eftir innanverðu glasinu en ekki beint á frostþurrkaða

lyfið. Snúið og hallið hverju hettuglasi varlega. Ekki má snúa hettuglasinu á hvolf, hringsnúa því eða hrista það.

Fullbúin lausn inniheldur 5 mg af agalsíðasa beta í hverjum ml, og er glær og litlaus. Sýrustig fullbúinnar lausnar er u.þ.b. 7,0. Áður en lausnin er þynnt frekar á að skoða hvert hettuglas fyrir sig m.t.t. agna eða mislitunar. Ekki á að nota hettuglasið ef aðskotaagnir eru sjáanlegar eða lausnin er mislituð.

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

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 fyrir stungulyf úr innrennslispokanum.

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

Draga á rólega 7,0 ml (samsvarar 35 mg) af fullbúinni lausn úr hverju hettuglasi þar til náð er því heildarrúmmáli sem þarf í skammt sjúklingsins. Ekki á að nota síunálar og forðast á froðumyndun.

Fullbúinni lausn á að dæla beint í 0,9% natríumklóríðlausn fyrir stungulyf (ekki í loftrými sem eftir situr) þar til lokapéttni er á bilinu 0,05 mg/ml til 0,7 mg/ml. Heildarrúmmálið af 0,9% natríumklóríðlausn til innrennslis (á bilinu 50 til 500 ml) á að ákvarða út frá skammti sjúklingsins. Fyrir skammta lægri en 35 mg á að nota að minnsta kosti 50 ml, fyrir skammta á bilinu 35 til 70 mg á að nota að minnsta kosti 100 ml, fyrir skammta á bilinu 70 til 100 mg á að nota að minnsta kosti 250 ml og fyrir skammta hærrí en 100 mg á aðeins að nota 500 ml. Snúið innrennslispokanum varlega á hvolf eða nuddið hann varlega til að blanda þynnta lausnina. Ekki á að hrista eða hreyfa 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.

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

Draga á rólega 1,0 ml (samsvarar 5 mg) af fullbúinni lausn úr hverju hettuglasi þar til náð er því heildarrúmmáli sem þarf í skammt sjúklingsins. Ekki á að nota síunálar og forðast á froðumyndun.

Fullbúinni lausn á að dæla beint í 0,9% natríumklóríðlausn fyrir stungulyf (ekki í loftrými sem eftir situr) þar til lokapéttni er á bilinu 0,05 mg/ml til 0,7 mg/ml. Heildarrúmmálið af 0,9% natríumklóríðlausn til innrennslis (á bilinu 50 til 500 ml) á að ákvarða út frá skammti sjúklingsins. Fyrir skammta lægri en 35 mg á að nota að minnsta kosti 50 ml, fyrir skammta á bilinu 35 til 70 mg á að nota að minnsta kosti 100 ml, fyrir skammta á bilinu 70 til 100 mg á að nota að minnsta kosti 250 ml og fyrir skammta hærrí en 100 mg á aðeins að nota 500 ml. Snúið innrennslispokanum varlega á hvolf eða nuddið hann varlega til að blanda þynnta lausnina. Ekki á að hrista eða hreyfa innrennslispokann óhóflega.

Lyfjagjöf

Mælt er með að gefa þynntu lausnina um 0,2 µm raðtengda slöngusúu (in-line filter) með lítilli próteinbindingu til þess að fjarlægja próteinagnir án þess að agalsíðasa beta virkni tapist. Í byrjun á innrennslisraðinn ekki að vera meiri en 0,25 mg/mín. (15 mg/klst.) til að draga úr líkunum á

innrennslistengdum aukaverkunum. Þegar gengið hefur verið úr skugga um að sjúklingurinn þoli lyfið vel má auka innrennslishraðann smám saman í næstu gjöfum.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 03. ágúst 2001

Dagsetning endurnýjungar markaðsleyfis: 28. júlí 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 Corporation
8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue
Framingham
MA 01701 Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ireland

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**

Áður en byrjað er að nota Fabrazyme eiga markaðsleyfishafi og Lyfjastofnun að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar þ.m.t. samskiptamiðla og fyrirkomulag dreifingar og aðra þætti sem koma að áætluninni

Markaðsleyfishafi skal tryggja í þeim aðildarlöndum sem Fabrazyme er markaðssett að þeir læknafræðsluáætlunarmenn sem gera má ráð fyrir að ávísi Fabrazyme fái eftirfarandi fræðsluefni sem felur í sér leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklinga/umönnunaraðila.

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn:

Í fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn eru eftirfarandi þættir:

- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Samantekt á eiginleikum lyfsins

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn:

Til þess að draga úr hættu á ofnæmisviðbrögðum og mistökum við lyfjagjöf þegar innrennsli er gefið í heimahúsi þá innihalda leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn eftirfarandi lykilsupplýsingar m.t.t. öryggis til stuðnings fyrir heilbrigðisstarfsmenn (sem ávísa lyfinu og/eða sjá um gjöf Fabrazyme) við meðferð sjúklinga sem fá Fabrazyme í heimahúsi:

Upplýsingar fyrir lækna sem ávísa FABRAZYME:

- Upplýsingar um hættu á mistökum við lyfjagjöf sem getur tengst notkun Fabrazyme heima
- Viðmið til þess að meta hæfni til innrennslisgjafar heima
- Notkun dagbókarinnar
- Upplýsingar um nauðsyn þess að sjá sjúklingum, sem fá innrennsli með Fabrazyme heima, fyrir leiðbeiningum fyrir sjúklinga.

Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem sjá um gjöf FABRAZYME:

- Upplýsingar um hættu á mistökum við lyfjagjöf sem getur tengst notkun Fabrazyme heima með áherslu á nauðsynlegar aðgerðir til þess að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf sem geta orðið heima
- Upplýsingar um hættu á ofnæmisviðbrögðum þ.m.t. teikn og einkenni ofnæmis og aðgerðir sem ráðlagðar eru þegar einkenni koma fram
- Notkun dagbókarinnar
- Upplýsingar um undirbúning og gjöf Fabrazyme innrennslis
- Þjálfun í undirbúningi og gjöf Fabrazyme innrennslis (fyrir sjúklinga sem sjá sjálfir um lyfjagjöf)
- Upplýsingar um nauðsyn þess að sjá sjúklingum, sem fá innrennsli með Fabrazyme heima, fyrir leiðbeiningum fyrir sjúklinga.

Fræðsluefni fyrir sjúklinga:

Í fræðsluefni fyrir sjúklinga eru eftirfarandi þættir:

- Leiðbeiningar fyrir sjúkling
- Fylgiseðill.

Leiðbeiningar fyrir sjúkling:

Leiðbeiningar fyrir sjúkling innihalda eftirfarandi þætti:

- Upplýsingar um hættu á ofnæmisviðbrögðum þ.m.t. teikn og einkenni ofnæmis og aðgerðir sem ráðlagðar eru þegar einkenni koma fram
- Notkun dagbókarinnar
- Ítarlegar leiðbeiningar um blöndun og gjöf lyfsins (á eingöngu við fyrir sjúklinga sem sjá sjálfir um lyfjagjöf).

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

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.

3. HJÁLPAREFNI

mannitól (E421)
natríumtvívetnisfosfat einhýdrat (E339)
tvínatríumfosfat heptahýdrat (E339)
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
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 þakningunni 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

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

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.

3. HJÁLPAEFNI

mannítól (E421)
natríumtvívetnisfosfat einhýdrat (E339)
tvínatríumfosfat heptahýdrat (E339)
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
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

Lyfseðilsskytt 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

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 α -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 innrennslislyfsins. Aukaverkanir sem tengjast innrennslislyfsins eru allar aukaverkanir sem koma fyrir á meðan innrennslislyfsinu stendur eða þar til innrennslisdeginum lýkur (sjá kafla 4). Ef þú finnur fyrir einhverjum þessarra 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.

Fabrazyme inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

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 heilbrigðisstarfsfólki 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 líkamsþunga 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 líkamsþunga einu sinni á tveggja vikna fresti. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá nýrnasjúklingum.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Skammtar allt að 3 mg/kg líkamsþunga 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 tármyndun
- máttleysi
- eyrnasuð
- stíflað nef
- niðurgangur
- roði
- vöðvaverkir
- hækkaður blóðþrýstingur
- skyndilegur þroti í andliti eða hálsi
- útlímabjúgur
- svimi
- óþægindi í maga
- vöðvakrampi
- syfja
- hraður hjartsláttur
- kviðverkur
- bakverkur
- útbrot
- hægur hjartsláttur
- svefnhöfgi
- yfirlið
- hósti
- óþægindi í kvið
- andlitsþroti
- liðverkir
- lækkaður blóðþrýstingur
- óþægindi fyrir brjósti
- andlitsbjúgur
- auknir öndunarörðugleikar
- stífni í vöðvum
- 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 sjúklingum):

- 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
- influensulík veikindi
- lasleiki
- hægur hjartsláttur vegna leiðslutrufllana
- 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 oftar 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

Fabrazyme inniheldur

- Virka innihaldsefnið er agalsíðasi beta, 35 mg eru í einu hettuglasi. Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 5 mg af agalsíðasa beta í hverjum ml.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Mannitól (E421)
 - Natríumtvívetnisfosfat einhýdrat (E339)
 - Tvínatríumfosfat heptahýdrat (E339)

Lýsing á útliti 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., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holland.

Framleiðandi

Genzyme Ireland Limited, 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 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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
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 heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um notkun – blöndun, þynning og lyfjagjöf

Stofninn fyrir innrennslisþykkni, lausn verður að blanda með vatni fyrir stungulyf, þynna svo með 0,9% natríumklóríðlausn fyrir stungulyf 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.

Viðhafið smitgát

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

Blöndun

2. Hvert hettuglas með Fabrazyme 35 mg á að blanda með 7,2 ml af vatni fyrir stungulyf. Sprautið vatninu ekki of harkalega á stofninn til að koma í veg fyrir froðumyndun. Þetta er gert með því að bæta vatninu fyrir stungulyf í dropatali hægt niður eftir innanverðu glasinu en ekki beint á frostþurrkaða lyfið. Snúið og hallið hverju hettuglasi varlega. Ekki má snúa hettuglasinu á hvolft, hringsnúa því eða hrista það.
3. Fullbúin lausn inniheldur 5 mg af agalsíðasa beta í hverjum ml, og er glær og litlaus. Sýrustig fullbúinnar lausnar er u.þ.b. 7,0. Áður en lausnin er þynnt frekar á að skoða hvert hettuglas fyrir sig m.t.t. agna eða mislitunar. Ekki á að nota hettuglasið ef aðskotaagnir eru sjáanlegar eða lausnin er mislituð.
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 fyrir stungulyf úr innrennslispokanum.
7. Fjarlægja á loftrýmið inni í innrennslispokanum til að halda snertifleti lofts/vökva í lágmarki.
8. Draga á rólega 7,0 ml (samsvarar 35 mg) af fullbúinni lausn úr hverju hettuglasi þar til náð er því heildarrúmmáli sem þarf í skammt sjúklingsins. Ekki á að nota síunálar og forðast á froðumyndun.
9. Fullbúinni lausn á að dæla beint í 0,9% natríumklóríðlausn fyrir stungulyf (ekki í loftrými sem eftir situr) þar til lokapéttni er á bilinu 0,05 mg/ml til 0,7 mg/ml. Heildarrúmmálið af 0,9% natríumklóríðlausn til innrennslis (á bilinu 50 til 500 ml) á að ákvarða út frá skammti sjúklingsins. Fyrir skammta lægri en 35 mg á að nota að minnsta kosti 50 ml, fyrir skammta á bilinu 35 til 70 mg á að nota að minnsta kosti 100 ml, fyrir skammta á bilinu 70 til 100 mg á að nota að minnsta kosti 250 ml og fyrir skammta hærrí en 100 mg á aðeins að nota 500 ml. Snúið innrennslispokanum varlega á hvolf eða nuddið hann varlega til að blanda þynnta lausnina. Ekki á að hrista eða hreyfa 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 innrennslisraðinn ekki að vera meiri en 0,25 mg/mín. (15 mg/klst.) til að draga úr líkum á innrennslisraðnum aukaverkunum. Þegar gengið hefur verið úr skugga um að sjúklingurinn þoli lyfið vel má auka innrennslisraðann 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 α -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 innrennslislyfsins. Aukaverkanir sem tengjast innrennslislyfsins eru allar aukaverkanir sem koma fyrir á meðan innrennslislyfi 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 yfirlíði meðan á gjöf Fabrazyme stendur eða fljótlega eftir að lyfjagjöf er lokið (sjá kafla 4). Ráðfærðu þig fyrst við lækninn

Fabrazyme inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

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 heilbrigðisstarfsólki 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 líkamsþunga og gefinn einu sinni á tveggja vikna fresti. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá nýrnasjúklingum.

Notkun hjá börnum og unglíngum

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

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Skammtar allt að 3 mg/kg líkamsþunga 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 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
- erfiðleikar við öndun
- fölvfi
- kláði
- óeðlileg tármyndun
- máttleysi
- eyrnasuð
- stíflað nef
- niðurgangur
- roði
- vöðvaverkir
- hækkaður blóðþrýstingur
- skyndilegur þroti í andliti eða hálsi
- útlímabjúgur
- svimi
- óþægindi í maga
- vöðvakrampi
- syfja
- hraður hjartsláttur
- kviðverkur
- bakverkur
- útbrot
- hægur hjartsláttur
- svefnhöfgi
- yfirlið
- hósti
- óþægindi í kvið
- andlitsþroti
- liðverkir
- lækkaður blóðþrýstingur
- óþægindi fyrir brjósti
- andlitsbjúgur
- auknir öndunarörðugleikar
- stífni í vöðvum
- þreyta
- roði
- verkir
- þrengslatilfinning í hálsi
- sundl
- hjartsláttarónot
- minnkað sársaukaskyn
- brunatilfinning
- mäs
- ofsakláði
- útlímaverkir
- nefkoksþólga
- hitaflog
- hitatilfinning
- ofhitnun
- dofi í munn
- stirðleiki í stoðkerfi

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

- skjálfti
- augnroði
- eyrnaverkur
- verkur í hálsi
- hraðöndun
- kláðaútbrot
- hita- og kuldatilfinning
- kyngingarörðugleikar
- verkur á innrennslisstað
- þólga á innrennslisstað
- augnkláði
- þroti í eyrum
- berkjukrampi
- nefrennsli
- brjóstsviði
- óþægindi í húð
- verkir í stoðkerfi
- nefrennsli
- inflúensulík veikindi
- lasleiki
- hægur hjartsláttur vegna leiðslutrufllana
- 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 oft 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

Fabrazyme inniheldur

- Virka innihaldsefnið er agalsíðasi beta, 5 mg eru í einu hettuglasi. Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 5 mg af agalsíðasa beta í hverjum ml.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Mannítól (E421)
 - Natríumtvívetnisfosfat einhýdrat (E339)
 - Tvínatríumfosfat heptahýdrat (E339)

Lýsing á útliti 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., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holland.

Framleiðandi

Genzyme Ireland Limited, 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 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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
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 heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um notkun – blöndun, þynning og lyfjagjöf

Stofninn fyrir innrennslisþykkni, lausn verður að blanda með vatni fyrir stungulyf, þynna svo með 0,9% natríumklóríðlausn fyrir stungulyf 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.

Viðhafið smitgát

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

Blöndun

2. Hvert hettuglas með Fabrazyme 5 mg á að blanda með 1,1 ml af vatni fyrir stungulyf. Sprautið vatninu ekki of harkalega á stofninn til að koma í veg fyrir froðumyndun. Þetta er gert með því að bæta vatninu fyrir stungulyf í dropatali hægt niður eftir innanverðu glasinu en ekki beint á frostþurrkaða lyfið. Snúið og hallið hverju hettuglasi varlega. Ekki má snúa hettuglasinu á hvolft, hringsnúa því eða hrista það.
3. Fullbúin lausn inniheldur 5 mg af agalsíðasa beta í hverjum ml, og er glær og litlaus. Sýrustig fullbúinnar lausnar er u.þ.b. 7,0. Áður en lausnin er þynnt frekar á að skoða hvert hettuglas fyrir sig m.t.t. agna eða mislitunar. Ekki á að nota hettuglasið ef aðskotaagnir eru sjáanlegar eða lausnin er mislituð.
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 fyrir stungulyf úr innrennslispokanum.
7. Fjarlægja á loftrýmið inni í innrennslispokanum til að halda snertifleti lofts/vökva í lágmarki.
8. Draga á rólega 1,0 ml (samsvarar 5 mg) af fullbúinni lausn úr hverju hettuglasi þar til náð er því heildarrúmmáli sem þarf í skammt sjúklingsins. Ekki á að nota síunálar og forðast á froðumyndun.
9. Fullbúinni lausn á að dæla beint í 0,9% natríumklóríðlausn fyrir stungulyf (ekki í loftrými sem eftir situr) þar til lokapéttni er á bilinu 0,05 mg/ml til 0,7 mg/ml. Heildarrúmmálið af 0,9% natríumklóríðlausn til innrennslis (á bilinu 50 til 500 ml) á að ákvarða út frá skammti sjúklingsins. Fyrir skammta lægri en 35 mg á að nota að minnsta kosti 50 ml, fyrir skammta á bilinu 35 til 70 mg á að nota að minnsta kosti 100 ml, fyrir skammta á bilinu 70 til 100 mg á að nota að minnsta kosti 250 ml og fyrir skammta hærrí en 100 mg á aðeins að nota 500 ml. Snúið innrennslispokanum varlega á hvolf eða nuddið hann varlega til að blanda þynnta lausnina. Ekki á að hrísta eða hreyfa 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 innrennslisraðinn ekki að vera meiri en 0,25 mg/mín. (15 mg/klst.) til að draga úr líkum á innrennslitengdum aukaverkunum. Þegar gengið hefur verið úr skugga um að sjúklingurinn þoli lyfið vel má auka innrennslisraðann smám saman í næstu gjöfum.