

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fabrazyme 35 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Fabrazyme 5 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Fabrazyme 35 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks Fabrazyme'i viaal sisaldab nominaalkogusena 35 mg beetaagalsidaasi. Pärast lahustamist 7,2 ml süsteveega sisaldab üks Fabrazyme'i viaal 5 mg/ml (35 mg/7 ml) beetaagalsidaasi. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb veel lahjendada (vt lõik 6.6).

### Fabrazyme 5 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks Fabrazyme'i viaal sisaldab nominaalkogusena 5 mg beetaagalsidaasi. Pärast lahustamist 1,1 ml süsteveega sisaldab üks Fabrazyme'i viaal 5 mg/ml beetaagalsidaasi. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb veel lahjendada (vt lõik 6.6).

Beetaagalsidaas on inimese  $\alpha$ -galaktosidaas A rekombinantne vorm ja seda toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil, kasutades imetaja – hiina hamstri munasarja (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) rakukultuuri. Rekombinantse vormi aminohappeline järjestus, samuti ka seda kodeerinud nukleotiidide järjestus, on identsed  $\alpha$ -galaktosidaas A loodusliku vormiga.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge või valkjass lüofilisaat või pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Fabrazyme on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks Fabry haiguse diagnoosiga (alfa-galaktosidaas A puudulikkusega) patsientidel.

Fabrazyme on näidustatud täiskasvanutele, lastele ja noorukitele vanuses vähemalt 8 aastat.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Fabrazyme'iga peab jälgima arst, kes on kogenud Fabry haiguse või teiste kaasasündinud ainevahetushaigustega patsientide ravi.

#### Annustamine

Soovitav Fabrazyme'i annus on 1 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna üks kord iga 2 nädala järel intravenoosse infusioonina.

Patsientide puhul, kes taluvad infusiooni hästi, võib kaaluda Fabrazyme'i infusiooni kodus. Otsus patsiendi üleviimise kohta kodustele infusioonidele tuleb teha pärast raviarsti hinnangut ja soovitusi. Kui patsiendil tekivad koduse infusiooni ajal kõrvalnähud, tuleb **infusioon kohe lõpetada** ja võtta ühendust meditsiinitöötajaga. Järgmised infusioonid võivad vajaduse korral toimuda kliinikus. Annus

ja infusioonikiirus peab jääma kodus muutumatuks ja ilma meditsiinitöötaja järelevalveta neid muuta ei tohi.

### Erirühmad

#### *Neerukahjustus*

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuste kohandamine vajalik.

#### *Maksakahjustus*

Maksapuudulikkusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud.

#### *Eakad*

Puuduvad andmed Fabrazyme'i ohutuse ja efektiivsuse kohta patsientidel vanuses üle 65 aasta ning hetkel pole nendele patsientidele ka annustamissoovitusi.

#### *Lapsed*

Fabrazyme'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...7 aastat ei ole kindlaks tehtud.

Praegu olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 5.1 ja 5.2, kuid annustamissoovitusi lastele vanuses 5...7 aastat ei saa anda. Puuduvad andmed laste kohta vanuses 0...4 aastat. 8...16 aasta vanustel lastel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Patsientidel kehakaaluga < 30 kg ei tohi maksimaalne infusioonikiirus ületada 0,25 mg/min (15 mg tunnis).

### Manustamisviis

Fabrazyme'i tuleb manustada intravenoosse (i.v.) infusioonina.

Esialgne i.v. infusioonikiirus ei tohi olla suurem kui 0,25 mg/min (15 mg tunnis). Infusiooniga seotud reaktsioonide korral võib vähendada infusioonikiirust.

Kui patsient talub seda hästi, siis võib iga järgneva infusiooni puhul infusioonikiirust suurendada astmeliselt 0,05...0,083 mg/min kaupa (astmed 3...5 mg tunnis). Klassikaliste patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes suurendati astmeliselt infusioonikiirust, et jõuda minimaalse infusiooni kestuseni 2 tundi. See saavutati pärast 8 algset infusiooni kiirusega 0,25 mg/min (15 mg tunnis), millega ei kaasnud infusiooniga seotud reaktsioone, infusioonikiiruse muutmist ega infusiooni katkestamist. Infusioonija täiendav lühendamine 1,5 tunnini oli lubatud patsientidel, kellel ei olnud tekkinud uusi infusiooniga seotud reaktsioone viimase 10 infusiooni kestel ega teatatud tõsistest kõrvaltoimetest viimase 5 infusiooni ajal. Iga kord pärast astmelist kiiruse suurendamist 0,083 mg/min (ligikaudu 5 mg tunnis) võrra oli enne järgnevat infusioonikiiruse suurendamist tingimuseks, et 3 järjestikuse sama kiirusega infusiooni ajal ei esinenud uusi infusiooniga seotud reaktsioone, infusioonikiiruse muutmist ega infusiooni katkestamist.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks ja lahjendamiseks, vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Eluohtlik ülitundlikkus (anafülaktiline reaktsioon) toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Immunogeensus

Beetaagalsidaas (r- $\alpha$ GAL) on rekombinantne proteiin, mistõttu võib vähese või puuduva ensümaatilise aktiivsusega patsientidel oodata IgG antikehade teket. Enamusel patsientidest tekkisid r- $\alpha$ GAL vastased IgG antikehad, tüüpiliselt 3 kuu jooksul pärast esimest Fabrazyme'i infusiooni.

Kliiniliste uuringute käigus täheldati enamikul seropositiivsetest patsientidest aja möödudes antikehade tiitri langustendentsi (põhines  $\geq 4$ -kordsel tiitri langusel kõrghetke ajal tehtud mõõtmisest viimase mõõtmiseni, 40% patsientidest) tolerantsi teket (tuvastatavate antikehade puudumine tõendati kahe järjestikuse radioimmunopretsipitatsioonanalüüsiga (RIP); 14% patsientidest) või platoo teket (35% patsientidest).

#### Infusiooniga seotud reaktsioonid

Beetaagalsidaasi (r-h $\alpha$ GAL) vastaste antikehadega patsientidel on suurem tõenäosus infusiooniga seotud reaktsioonide (IR) tekkeks, mis on defineeritud mistahes kõrvaltoimena infusioonipäeva jooksul. Beetaagalsidaasi taasmanustamisel nendele patsientidele peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.8). Antikehade taset tuleb korrapäraselt jälgida.

Kliiniliste uuringute käigus koges kuuskümmend seitse protsenti (67%) patsientidest vähemalt ühte infusiooniga seotud reaktsiooni (vt lõik 4.8). Aja möödudes IR sagedus langes. Kliinilistes uuringutes beetaagalsidaasiga ravitud patsiendid, kes kogesid kergeid või mõõdukaid infusiooniga seotud reaktsioone, on jätkanud ravi pärast infusioonikiiruse vähendamist ( $\sim 0,15$  mg/min; 10 mg/t) ja/ või premedikatsiooni antihistamiinsete ainete, paratsetamooli, ibuprofeeni ja/või kortikosteroididega.

#### Ülitundlikkus

Nagu mistahes valku sisaldava intravenoosse ravimi puhul on võimalikud allergilised ülitundlikkusreaktsioonid.

Mõned patsiendid on kogenud reaktsioone, mis viitavad otsesele (I tüüpi) ülitundlikkusele. Ägedate allergiliste või anafülaktilist tüüpi reaktsioonide tekkimisel tuleb kaaluda Fabrazyme'i manustamise viivitamatut lõpetamist ning alustada asjakohast ravi. Tuleb järgida kehtivaid erakorralise ravi standardeid. Fabrazyme'i on ettevaatusega taasmanustatud kõigile 6 patsiendile, kellel leiti IgE antikehad või kellel oli kliinilise uuringu jooksul positiivne nahatesti tulemus Fabrazyme'ile. Selle uuringu ajal katsetati taasmanustamist madala annuse ja vähendatud infusioonikiirusega (1/2 raviannusest ja 1/25 algsest soovitatud standardkiirusest). Kui patsient talub infusiooni, võib annust suurendada raviannuseni, mis on 1 mg/kg, ning infusioonikiirust võib suurendada aeglaselt ülespoole tiitrides, vastavalt talutavusele.

#### Kaugelearenenud neeruhaigusega patsiendid

Fabrazyme'i ravitoime neerudele võib kaugelearenenud neeruhaigusega patsientidel olla ebapiisav.

#### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaali kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeuuringuid ja *in vitro* metabolismi uuringuid ei ole läbi viidud. Beetaagalsidaas ei ole oma metabolismi tõttu tõenäoliselt seotud tsütokroom P450 vahendatud ravimite koostoimetega.

Fabrazyme'i ei tohi manustada koos klorokviini, amiodarooni, benokviini või gentamütsiiniga rakusisese  $\alpha$ -galaktosidaas A aktiivsuse pärssimise teoreetilise võimaluse tõttu.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Beetaagalsidaasi kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktsoonitoksilisusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on eelistatav Fabrazyme'i kasutamist raseduse ajal vältida.

### Imetamine

Beetaagalsidaas eritub inimese rinnapiima. Beetaagalsidaasi toime vastsündinutele/imikutele ei ole teada. Tuleb teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada/loobuda ravist Fabrazyme'iga, võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

### Fertiilsus

Uuringuid Fabrazyme'i võimaliku kahjuliku toime kohta fertiilsusele ei ole läbi viidud.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fabrazyme'il võib olla kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele Fabrazyme'i manustamise päeval, sest võivad tekkida tasakaaluhäired, somnolentsus, pööritustunne ja minestamine (vt lõik 4.8).

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Beetaagalsidaas (r-hαGAL) on rekombinantne proteiin, mistõttu, võib vähese või puuduva ensümaatilise aktiivsusega patsientidel oodata IgG antikehade teket. Beetaagalsidaasi (r-hαGAL) vastaste antikehadega patsientidel on suurem potentsiaal kogeda infusiooniga seotud reaktsioone (IR). Väikesel arvul patsientidel on teatatud reaktsioonidest, mis viitavad otsesele (I tüüpi) ülitundlikkusele (vt lõik 4.4).

Väga sagedaste kõrvaltoimete hulka kuuluvad külmavärinad, palavik, külmatunne, iiveldus, oksendamine, peavalu ja paresteesia. Kuuekümmne seitsmel protsendil (67%) patsientidest oli vähemalt üks infusiooniga seotud reaktsioon. Turustamisjärgselt on teatatud anafülaktoidsetest reaktsioonidest.

### Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes, kus Fabrazyme'i manustati annuses 1 mg/kg iga 2 nädala järel kokku 168 patsiendile (154 meessoost ja 14 naissoost) minimaalselt 1 infusioonist kuni maksimaalselt 5-aastase ravini Fabrazyme'iga, on reastatud organsüsteemide ja sageduse alusel (väga sage  $\geq 1/10$ ; sage  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$  ja aeg-ajalt  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) alljärgnevas tabelis. Kõrvaltoime üksikul patsiendil on määratletud harvana, arvestades ravitud patsientide suhteliselt väikest arvu. Kõrvaltoimed, mis ilmnescid üksnes turuletulekujärgsel perioodil, on samuti loetletud alljärgnevas tabelis tähistatuna „teadmata“ (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Enamik kõrvaltoimed olid kerged kuni mõõdukad.

**Fabrazyme raviga seotud kõrvaltoimed**

| <b>Organsüsteemi klass</b>                              | <b>Väga sage</b>      | <b>Sage</b>                                                                                                                          | <b>Aeg-ajalt</b>                                                                         | <b>Teadmata</b>                |
|---------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>                 | ---                   | nasofarüngiit                                                                                                                        | riniit                                                                                   | ---                            |
| <b>Immuunsüsteemi häired</b>                            | ---                   | ---                                                                                                                                  | ---                                                                                      | anafülaktoidne reaktsioon      |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>                             | peavalu, paresteesia  | pööratustunne, somnolentsus, hüpesteesia, põletav tunne, letargia, süngoop                                                           | hüperesteesia, treemor                                                                   | ---                            |
| <b>Silmakahjustused</b>                                 | ---                   | suurenenud pisaravool                                                                                                                | silmade sügelemine, okulaarne hüperemia                                                  | ---                            |
| <b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>                   | ---                   | tinnitus, peapööritus                                                                                                                | kõrvade turse, kõrvavalu                                                                 | ---                            |
| <b>Südamehäired</b>                                     | ---                   | tahhükardia, südamepekslemine, bradükardia                                                                                           | siinusbradükardia                                                                        | ---                            |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>                              | ---                   | nahaõhetus, hüpertensioon, kahvatus, hüpotensioon, kuumalained                                                                       | perifeerne külmus                                                                        | ---                            |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> | ---                   | düspnoe, ninakinnisus, pigistustunne kurgus, kõha, vilistav hingeldus, ägenenud düspnoe                                              | bronhospasm, farüngolarüngaalne valu, rinorröa, tahhüpnöe, ülemiste hingamisteede turse  | hüpoksia                       |
| <b>Seedetrakti häired</b>                               | iiveldus, oksendamine | kõhuvalu, ülakõhu valu, ebamugavustunne kõhus, ebamugavustunne maos, suu hüpesteesia, diarröa                                        | düspepsia, düsfaagia                                                                     | ---                            |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>                  | ---                   | sügelemine, nõgestõbi, lööve, erüteem, generaliseerunud sügelemine, angioneurootiline ödeem, makulopapulaarne lööve, näo paistetused | võrkjas sinikus, erütematoosne lööve, sügelev lööve, nahakahvatus, ebamugavustunne nahal | leukotsütoklastiline vaskuliit |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>         | ---                   | valu jäsemetes, müalgia, seljavalu, lihasspasmid, artralgia, lihaspinge, luu-lihaskonna jäikus                                       | Lihaste ja luustiku valu                                                                 | ---                            |

| Organsüsteemi klass                                  | Väga sage                         | Sage                                                                                                             | Aeg-ajalt                                                                                                                              | Teadmata                     |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b> | külmavärinad, palavik, külmatunne | ebamugavustunne rindkeres, palavustunne, perifeerne turse, valu, astenia, valu rindkeres, näo turse, hüpertermia | kuuma- ja külmatunne, gripitaoline haigus, valu infusioonipiirkonnas, süstekoha reaktsioon, süstekoha tromboos, halb enesetunne, turse | ---                          |
| <b>Uuringud</b>                                      |                                   |                                                                                                                  |                                                                                                                                        | hapniku-saturatsiooni langus |

Antud tabelis kirjeldab  $\geq 1\%$  kõrvaltoimet 2 või enamal patsiendil.

Kõrvaltoimete terminoloogia põhineb Registreerimisala Meditsiinisinastikul (MedDRA).

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Infusiooniga seotud reaktsioonid*

Sagedaseimad infusiooniga seotud reaktsioonid olid palavik ja külmavärinad. Lisaks tekkis kerge või mõõdukas düspnoe, hüpoksia (hapnikusaturatsiooni langus), pigistustunne kurgus, ebamugavustunne rindkeres, punetus, pruuritus, urtikaaria, näo turse, angioneurootiline turse, riniit, bronhospasm, tahhüpnöe, kuuldav hingeldus, hüpertensioon, hüpotensioon, tahhükardia, südamepekslemine, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, infusiooniga seotud valu, sh valu jäsemetes, müalgia ja peavalu.

Infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimisel kasutati infusioonikiiruse vähendamist koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainete, antihistamiinsete ainete ja/või kortikosteroidide manustamisega. Vähemalt üks infusiooniga seotud reaktsioon tekkis kuuekümnelt seitsmel protsendil (67%) patsientidest. Reaktsioonide sagedus vähenes aja möödudes. Enamik neist reaktsioonidest oli tingitud IgG antikehade tekkimisest ja/või komplemendi aktiveerumisest. Piiratud arvul patsientidel tekkisid IgE antikehad (vt lõik 4.4).

#### Lapsed

Piiratud andmed kliinilistest uuringutest viitavad sellele, et Fabrazyme'i ohutusprofiil lastel vanuses 5...7 aastat, keda ravitakse annustega 0,5 mg/kg iga 2 nädala järel või 1,0 mg/kg iga 4 nädala järel, on sarnane ohutusprofiiliga patsientidel (vanuses üle 7 aasta), keda ravitakse annusega 1,0 mg/kg iga 2 nädala järel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes kasutati annuseid kuni 3 mg/kg kehakaalu kohta.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid.  
ATC-kood: A16AB04.

## Fabry haigus

Fabry haigus on pärilik heterogeenne ja multisüsteemne progresseeruv haigus, mis esineb nii meestel kui naistel. Haigusele on iseloomulik  $\alpha$ -galaktosidaasi puudulikkus.  $\alpha$ -galaktosidaasi vähenenud aktiivsus või puudumine põhjustab globotriaosüülseramiidi (GL-3) ja sellega seotud lahustuva vormi lüso-GL-3 kontsentratsiooni suurenemise vereplasmas ning GL-3 kuhjumise paljude rakkude, sealhulgas endoteeli- ja parenhüümirakkude lüsoosoomidesse, mistõttu tekib kliinilise seisundi eluohtlik halvenemine renaalsete, kardiaalsete ja tserebrovaskulaarsete komplikatsioonide tõttu.

## Toimemehhanism

Ensüümasendusravi eesmärgiks on ensümaatilise aktiivsuse taastamine tasemel, mis oleks küllaldane kuhjuvate ainete eemaldamiseks kudetest, ning mille abil oleks enne pöördumatute muutuste teket võimalik nende organite talitluse progresseeruvat häirumist vältida ja talitlust stabiliseerida ja taastada.

Intravenoosse infusiooni järgselt eemaldatakse beetaagalsidaas kiiresti vereringest ja siseneb vaskulaarsete endoteelirakkude ja parenhüümirakkude lüsoosüümidesse, tõenäoliselt mannoos-6 fosfaadi, mannoosi ja asialoglükoproteiini retseptorite abil.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Fabrazyme'i efektiivsust ja ohutust on hinnatud kahes uuringus lastega, ühes annusemääramise uuringus, kahes topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus, ühes avatud jätku-uuringus nii mees- kui naispatsientidel ning avaldatud teaduskirjanduses.

Annusemääramise uuringus hinnati ravimi toimet annuses 0,3 mg/kg; 1,0 mg/kg ja 3,0 mg/kg, manustatuna üks kord iga 2 nädala järel, ning 1,0 mg/kg ja 3,0 mg/kg toimet, manustatuna iga 2 päeva järel. Kõikide annuste korral täheldati GL-3 vähenemist neerudes, südames, nahas ja plasmas. Plasma GL-3 kliirens sõltus annusest, kuid oli vähem kooskõlas annusega 0,3 mg/kg. Lisaks osutusid ka infusiooniga seotud reaktsioonid annusest sõltuvaks.

Esimeses platseebokontrolliga kliinilises uuringus 58-l klassikalise fenotüübiga Fabry haigusega patsiendil (56 meest ja 2 naist) oli Fabrazyme efektiivne GL-3 eemaldamisel neeru vaskulaarset endoteelist pärast 20-nädalast ravi. See saavutati 69% (20/29) Fabrazyme'iga ravitud patsientidest, kuid mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest ( $p < 0,001$ ). Leidu kinnitas ka GL-3 inkluusioonide statistiliselt oluline vähenemine neerudes, südames ja nahas ning erinevates organites, beetaagalsidaasiga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega ( $p < 0,001$ ). Püsivat GL-3 kliirensit neeru vaskulaarses endoteelis pärast ravi beetaagalsidaasiga demonstreeriti ka selle uuringu avatud jätku-uuringus. See saavutati 47 patsiendil neist 49-st, kelle kohta oli andmeid kuuendal kuul (96%) ning 8 patsiendil neist 8-st (100%), kelle kohta oli andmeid uuringu lõpus (ravi kestus kuni 5 aastat). GL-3 kliirens saavutati ka mitmes teises neeruraku tüübis. GL-3 tasemed vereplasmas normaliseerusid ravi käigus kiiresti ning püsisid normaalsetena 5 aasta vältel.

Neerutalitlus, mõõdetuna glomerulaarfiltratsiooni määra ja seerumi kreatiniinisalduse, aga ka proteinuuria abil, püsis stabiilsena enamikul patsientidest. Mõnedel kaugelearenenud neeruhaigusega patsientidel oli Fabrazyme'i raviefekt neerutalitlusele siiski piiratud.

Spetsiifilisi uuringuid, hindamaks mõju neuroloogilistele nähtudele ja sümptomitele ei ole tehtud, kuid uuringutulemused viitavad sellele, et ensüümasendusraviga võidakse patsientidel saavutada valude vähenemine ja elukvaliteedi paranemine.

Eesmärgiga kindlaks teha, kas Fabrazyme vähendab renaalsete, kardiaalsete või tserebrovaskulaarsete komplikatsioonide riski või suremust, viidi läbi teine, 82 klassikalise fenotüübiga Fabry haigusega patsienti (72 meest ja 10 naist) hõlmav, topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuring. Kliiniliste haigusjuhtude sagedus oli oluliselt madalam Fabrazyme'iga ravitud patsientide hulgas, võrreldes platseebogrupi patsientidega (ravikavatsuslikus populatsioonis oli riski vähenemine 53% ( $p = 0,0577$ ) ja

protokollipõhises populatsioonis 61% ( $p=0,0341$ )). Tulemus kehtis samaväärselt nii renaalsete, kardiaalsete kui ka tserebrovaskulaarsete juhtude kohta.

Kahes suures vaatlusuuringus jälgiti patsientide rühma ( $n=85\ldots105$ ), kelle ravi jätkus Fabrazyme'i standardannusega (1,0 mg/kg iga 2 nädala järel) või vähendati Fabrazyme'i annust (0,3...0,5 mg/kg iga 2 nädala järel), millele järgnes üleminek alfaagalsidaasi manustamisele (0,2 mg/kg iga 2 nädala järel) või mindi kohe üle alfaagalsidaasile (0,2 mg/kg iga 2 nädala järel). Nende uuringute vaatlusliku mitmekeskuselise disaini tõttu, mis põhineb tegelikul kliinilisel kasutusel, on tulemuste tõlgendamist segavaid tegureid, k.a patsientide valik ja ravirühmadesse määramine ning aja jooksul keskustest saadatud näitajad. Fabry tõve harulduse tõttu kattusid vaatlusuuringute populatsioonid ja vastavate uuringute ravirühmad olid väikesed. Lisaks jäi enamik raskema haigusega patsiente, eriti mehed, ravile Fabrazyme'iga standardannuses, sellal kui ravi vahetati sagedamini kergema haigusega patsientidel ja naistel. Seetõttu tuleb rühmadevahelisi võrdlusi tõlgendada ettevaatlikult.

Fabrazyme'i standardannuse rühmas ei olnud olulisi muutusi südame ja neerude või närvisüsteemi talitluses või Fabry tõvega seotud sümptomites. Samuti ei täheldatud olulisi südame või närvisüsteemi talitluse muutusi Fabrazyme'i vähendatud annuse rühma patsientidel. Väiksema annusega ravitud patsientidel täheldati siiski hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (eGFR) põhjal neerutalitluse näitajate halvenemist ( $p < 0,05$ ). eGFR aastane vähenemine taandus patsientidel, kes läksid taas üle Fabrazyme'i standardannusele. Need tulemused on kooskõlas Kanada Fabry tõve registri (*Canadian Fabry Disease Initiative Registry*) 10-aastase jälgimise andmetega.

Vaatlusuuringutes täheldati Fabry tõvega seotud sümptomite (nt valu seedetraktis, diarröa) lisandumist patsientidel, kellel beetaagalsidaasi annust vähendati.

Ka turuletulekujärgselt saadi kogemus patsientidega, kes alustasid ravi Fabrazyme'i annusega 1 mg/kg iga 2 nädala järel ja kellele seejärel manustati pikema perioodi jooksul vähendatud annuseid. Mõnede patsientide puhul teatati mõnede järgmiste sümptomite sagenemisest: valu, paresteesia ja diarröa, samuti südame-, kesknärvisüsteemi- ja neerusümptomid. Teatatud sümptomid meenutasid Fabry haiguse loomulikku kulgu.

Fabry registri analüüsis oli esimese tõsise kliinilise haigusjuhu haigestumusmäär (95% usaldusvahemik) Fabrazyme'iga ravitavatel, püsivate beetaagalsidaasi vastaste IgG antikehadega, klassikalise haigusega meespatsientidel madala antikehade tiitriga rühmas 43,98 (18,99; 86,66), keskmise tiitriga rühmas 48,60 (32,03; 70,70) ja kõrge tiitriga rühmas 56,07 (30,65; 94,07) 1000 patsiendi-aasta kohta. Täheldatud erinevused ei olnud statistiliselt olulised.

## Lapsed

Ühes avatud uuringus lastega raviti kuutteist Fabry haigusega patsienti (vanuses 8...16 aastat; 14 mees- ja 2 naissoost patsienti) ühe aasta jooksul annusega 1,0 mg/kg iga 2 nädala järel. GL-3 kliirens nahapinna vaskulaarses endoteelis saavutati kõigil patsientidel, kellel lähteseisundis oli GL-3 akumulatsioon. 2 naissoost patsiendil oli lähteseisundis GL-3 akumulatsioon nahapinna vaskulaarses endoteelis vähene või puudus, mistõttu järeldus kehtib ainult meessoost patsientide kohta.

Täiendavas 5-aastasest avatud uuringus lastega juhuslikustati 31 meessoost patsienti vanuses 5...18 aastat enne olulisemaid elundeid hõlmavate kliiniliste sümptomite ilmnemist ning raviti beetaagalsidaasi kahe madalamaannuselise raviskeemiga: 0,5 mg/kg iga 2 nädala järel või 1,0 mg/kg iga 4 nädala järel. Tulemused kahes ravirühmas olid sarnased. Pindmiste nahakapillaaride endoteeli GL-3 skoorid langesid raviga nulltasemele või püsisid nulltasemel kõikidel mõõtmise ajahetkedel pärast uuringu algust 19/27 patsiendil, kes läbisid uuringu ilma annust suurendamata. 6 patsienti hõlmavas alarühmas võeti neerubiopsiad uuringueelselt ja 5 aasta pärast; kõigis oli neerukapillaaride endoteeli GL-3 skoor langenud nulltasemele, kuid podotsüütide GL-3 sisaldus varieerus suuresti, vähenedes 3 patsiendil. Kümme (10) patsienti vastas uuringuplaanis sätestatud annuse suurendamise kriteeriumitele, kahel (2) patsiendil suurendati annust soovitatava annuseni 1,0 mg/kg iga 2 nädala järel.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast beetaagalsidaasi intravenooset manustamist täiskasvanutele annustes 0,3 mg/kg, 1 mg/kg ja 3 mg/kg kehakaalu kohta suurenesid AUC väärtused rohkem kui annusest sõltuvalt, tulenevalt kliirensi langusest, mis viitab küllastunud kliirensile. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli annusest sõltuv ja kõikus vahemikus 45 kuni 100 minutit.

Pärast beetaagalsidaasi intravenooset manustamist täiskasvanutele infusioonijaga ligikaudu 300 minutit ja annuses 1 mg/kg kehakaalu kohta kahe nädalase vahetega oli maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas  $C_{max}$  keskmiselt vahemikus 2000...3500 ng/ml, samas kui  $AUC_{inf}$  kõikus vahemikus 370...780  $\mu\text{g min/ml}$ .  $V_{ss}$  oli vahemikus 8,3...40,8 l, vereplasma kliirens 199...345 ml/min ja keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg 80...120 minutit.

Beetaagalsidaas on valk ja tema metaboolne lõhestumine toimub eeldatavasti peptiidsidemete hüdrolyüsi kaudu. Järelikult ei tohiks nõrgenenud maksatalitus kliiniliselt oluliselt mõjutada beetaagalsidaasi farmakokineetikat. Beetaagalsidaasi renaalset eliminatsiooni peetakse kliirensi vähemtähtsaks kõrvalteeks.

### Lapsed

Fabrazyme'i farmakokineetikat hinnati ka lastel kahes uuringus. Neist ühes uuringus raviti 15 last vanuses 8,5...16 aastat, kehakaaluga 27,1 kuni 64,9 kg, kelle kohta on olemas farmakokineetika andmed, annusega 1,0 mg/kg iga 2 nädala järel. Kehakaal ei mõjutanud nendel patsientidel beetaagalsidaasi kliirensit. Algne kliirens (CL) oli 77 ml/min, jaotusruumalaga tasakaalukontsentratsiooni korral ( $V_{ss}$ ) 2,6 l; poolväärtusaeg oli 55 minutit. Pärast IgG serokonversiooni vähenes CL tasemele 35 ml/min,  $V_{ss}$  suurenes tasemele 5,4 l ning poolväärtusaeg pikenes kuni 250 minutini. Nende muutuste netomõju pärast serokonversiooni oli süsteemse saadavuse 2...3-kordne suurenemine AUC ja  $C_{max}$  põhjal. Serokonversioonijärgse süsteemse saadavuse suurenemisega seoses ei täheldatud neil patsientidel ootamatuid ohutusega seonduvaid probleeme. Teises uuringus raviti 30 last vanuses 5...18 aastat, kelle kohta on olemas farmakokineetika andmed, väiksemate annustega, 0,5 mg/kg iga 2 nädala järel ja 1,0 mg/kg iga 4 nädala järel. Keskmine CL oli vastavalt 4,6 ja 2,3 ml/min/kg; keskmine  $V_{ss}$  vastavalt 0,27 ja 0,22 l/kg ning keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg vastavalt 88 ja 107 minutit. Pärast IgG serokonversiooni CL oluliselt ei muutunud (vastavalt +24% ja +6%), samas kui  $V_{ss}$  oli 1,8 ja 2,2 korda kõrgem. Netomõju oli  $C_{max}$  vähenes (vastavalt kuni -34% ja -11%) ning muutusteta AUC (vastavalt -19% ja -6%).

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed, tuginedes uuringutele farmakoloogilise ohutuse, üksikannuse toksilisuse ja korduvtoksisuse ja embrüonaalse/lootetoksisuse kohta, ei näita ohtu inimestele. Uuringuid teiste arengustaadiumite kohta ei ole läbi viidud. Genotoksilist ja kartsinogeenset toimet ei ole oodata.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

Naatriumdiveinikfosfaat monohüdraat (E339)

Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat (E339)

### 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega samasse infusiooni.

### 6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

#### Lahustatud ja lahjendatud lahused

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Valmistatud lahust ei tohi säilitada, vaid see tuleb kohe lahjendada; ainult lahjendatud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

#### Fabrazyme 35 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Fabrazyme 35 mg on läbipaistvast, I tüüpi klaasist 20 ml viaalides. Sulgur koosneb silikooniga kaetud butüülkorgist ja eemaldatava plastkattega alumiiniumümbrisest.

Pakendi suurused: 1, 5 ja 10 viaali pakendis.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### Fabrazyme 5 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Fabrazyme 5 mg on läbipaistvast, I tüüpi klaasist 5 ml viaalides. Sulgur koosneb silikooniga kaetud butüülkorgist ja eemaldatava plastkattega alumiiniumümbrisest.

Pakendi suurused: 1, 5 ja 10 viaali pakendis.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Infusioonilahuse kontsentradi pulber tuleb lahustada süsteveega, lahjendada 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega ja seejärel manustada intravenoosse infusioonina. Kasutage aseptilist tehnikat.

Viaalide arv tuleb kindlaks määrata individuaalselt, patsiendi kehakaalust lähtuvalt, ja võtta vajaminevad viaalid külmkapist, et nad saavutaksid ruumis oleva temperatuuri (ligikaudu 30 minuti jooksul). Iga Fabrazyme'i viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

#### *Manustamiskõlblikuks muutmise*

#### Fabrazyme 35 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Iga Fabrazyme 35 mg viaal tuleb lahustada 7,2 ml süsteveega. Peab vältima süstevee äkilist lisamist pulbrile ja lahuse vahetuajamist. Selleks tuleb süstevesi tilkhaaval lisada viaali külge mööda ning mitte otseselt lüofiliseeritud ravimile. Iga viaali tuleb õrnalt keerata ja kallutada. Viaali ei tohi ümber pöörata, keerutada ega raputada.

#### Fabrazyme 5 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Iga Fabrazyme 5 mg viaal tuleb lahustada 1,1 ml süsteveega. Peab vältima süstevee äkilist lisamist pulbrile ja lahuse vahetuajamist. Selleks tuleb süstevesi tilkhaaval lisada viaali külge mööda ning mitte

otseselt lüofiliseeritud ravimile. Iga viaali tuleb õrnalt keerata ja kallutada. Viaali ei tohi ümber pöörata, keerutada ega raputada.

Lahustatud lahus sisaldab 5 mg beetaagalsidaasi milliliitris ning on väljanägemiselt selge ja värvitu. Lahuse pH on ligikaudu 7,0. Enne edasist lahjendamist tuleb igas viaalis olevat lahust kontrollida visuaalselt lahustumata osakeste ja värvuse suhtes. Lahust ei tohi kasutada, kui selles on võõrkehasid või selle värv on muutunud.

Pärast lahustamist on soovitatav saadud kontsentraat kohe lahjendada, et takistada valgukogumite moodustumist edaspidi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### *Lahjendamine*

#### Fabrazyme 35 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Enne patsiendi jaoks vajaliku annuse Fabrazyme'i lahjendatud lahuse lisamist 0,9% naatriumkloriidi süstelahusele on infusioonikotist soovitatav eelnevalt eemaldada sama kogus füsioloogilist lahust.

Infusioonikotis olev õhuruum tuleb eemaldada, et vähendada õhu/vedeliku kokkupuutepinda.

Igast viaalist tuleb aeglaselt välja tõmmata 7,0 ml (võrdub 35 mg) lahjendatud lahust kuni patsiendi annuse jaoks vajaliku koguseni. Filtriga nõelu ei tohi kasutada ja peab vältima lahuse vahtuminekut.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb aeglaselt süstida otse 0,9% naatriumkloriidi süstelahusesse (mitte infusioonikotti jäänud õhuruumi) kuni lõppkontsentratsioonini vahemikus 0,05 mg/ml...0,7 mg/ml. 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahuse kogumaht (vahemikus 50 kuni 500 ml) tuleb määrata vastavalt individuaalsele annusele: 35 milligrammist väiksemate annuste puhul peab kasutama vähemalt 50 ml, 35 mg...70 mg annuste korral peab kasutama vähemalt 100 ml, 70 mg...100 mg annuste korral peab kasutama vähemalt 250 ml ning 100 milligrammist suuremate annuste puhul peab kasutama vaid 500 ml Lahjendatud lahuse segamiseks tuleb infusioonikott õrnalt ümber pöörata või muljuda seda kergelt. Infusioonikotti ei tohi raputada ega liigutada ülemäära.

#### Fabrazyme 5 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Enne patsiendi jaoks vajaliku annuse Fabrazyme'i lahjendatud lahuse lisamist 0,9% naatriumkloriidi süstelahusele on infusioonikotist soovitatav eelnevalt eemaldada sama kogus füsioloogilist lahust.

Infusioonikotis olev õhuruum tuleb eemaldada, et vähendada õhu/vedeliku kokkupuutepinda.

Igast viaalist tuleb aeglaselt välja tõmmata 1,0 ml (võrdub 5 mg) lahjendatud lahust kuni patsiendi annuse jaoks vajaliku koguseni. Filtriga nõelu ei tohi kasutada ja peab vältima lahuse vahtuminekut.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb aeglaselt süstida otse 0,9% naatriumkloriidi süstelahusesse (mitte infusioonikotti jäänud õhuruumi) kuni lõppkontsentratsioonini vahemikus 0,05 mg/ml...0,7 mg/ml. 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahuse kogumaht (vahemikus 50 kuni 500 ml) tuleb määrata vastavalt individuaalsele annusele: 35 milligrammist väiksemate annuste puhul peab kasutama vähemalt 50 ml, 35 mg...70 mg annuste korral peab kasutama vähemalt 100 ml, 70 mg...100 mg annuste korral peab kasutama vähemalt 250 ml ning 100 milligrammist suuremate annuste puhul peab kasutama vaid 500 ml Lahjendatud lahuse segamiseks tuleb infusioonikott õrnalt ümber pöörata või muljuda seda kergelt. Infusioonikotti ei tohi raputada ega liigutada ülemäära.

### *Manustamine*

Lahjendatud lahus on soovitatav manustada läbi madala valgusiduvusega 0,2 µm filtriga infusioonisüsteemi, et eemaldada kõik valguosakesed, mis vähendavad beetaagalsidaasi aktiivsust.

Esialgne i.v. infusioonikiirus ei tohi ületada 0,25 mg/min (15 mg tunnis). Infusiooniga seotud reaktsioonide korral võib vähendada infusioonikiirust.

Kui patsient talub seda hästi, siis võib iga järgneva infusiooni puhul infusioonikiirust suurendada astmeliselt 0,05...0,083 mg/min kaupa (astmed 3...5 mg tunnis). Klassikaliste patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes suurendati astmeliselt infusioonikiirust, et jõuda minimaalse infusiooni kestuseni 2 tundi. See saavutati pärast 8 algset infusiooni kiirusega 0,25 mg/min (15 mg tunnis), millega ei kaasnenud infusiooniga seotud reaktsioone, infusioonikiiruse muutmist ega infusiooni katkestamist. Infusioonaja täiendav lühendamine 1,5 tunnini oli lubatud patsientidel, kellel ei olnud tekkinud uusi infusiooniga seotud reaktsioone viimase 10 infusiooni kestel ega teatatud tõsistest kõrvaltoimetest viimase 5 infusiooni ajal. Iga kord pärast astmelist kiiruse suurendamist 0,083 mg/min (ligikaudu 5 mg tunnis) võrra oli enne järgnevat infusioonikiiruse suurendamist tingimuseks, et 3 järjestikuse sama kiirusega infusiooni ajal ei esinenud uusi infusiooniga seotud reaktsioone, infusioonikiiruse muutmist ega infusiooni katkestamist.

Patsientidel kehakaaluga < 30 kg ei tohi maksimaalne infusioonikiirus ületada 0,25 mg/min (15 mg tunnis).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 03. august 2001  
Viimase uuendamise kuupäev: 28. juuli 2006

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Genzyme Corporation  
8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue  
Framingham  
MA 01701 Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Iirimaa

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab igas liikmesriigis enne Fabrazyme'i koduse manustamise rakendumist kokku leppima riikliku pädeva asutusega koolitusprogrammi sisu ja formaadi, k.a teabekandja ja levitamise viisi ning programmi kõik muud aspektid.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Fabrazyme'i turustatakse, saavad kõik tervishoiutöötajad, kes arvatavalt hakkavad määrama ravi Fabrazyme'iga, järgneva koolituspaketi, milles sisalduvad juhendid tervishoiutöötajale ning patsiendile/põetajale.

### **Koolitusmaterjal tervishoiutöötajatele**

Tervishoiutöötajate koolitusmaterjali osad on järgmised:

- juhend tervishoiutöötajatele,
- ravimi omaduste kokkuvõte.

### **Juhend tervishoiutöötajatele**

Ülitundlikkusreaktsioonide ja ravivigade riski vähendamiseks koduses ravis sisaldab tervishoiutöötaja juhend järgnevat olulist ohutusteavet, et abistada tervishoiutöötajaid (kes Fabrazyme'i määravad ja/või manustavad) Fabrazyme'i kodus manustavate patsientide haldamisel.

### **Teave tervishoiutöötajatele, kes määravad ravi Fabrazyme'iga.**

- Fabrazyme'i koduse manustamisega seotud võimalike ravivigade risk.
- Koduse ravi sobivuskriteeriumid.
- Ravipäeviku kasutamine.
- Vajadus anda patsiendi koolitusmaterjal kõikidele patsientidele, kes saavad Fabrazyme'i infusioone kodus.

### **Teave tervishoiutöötajatele, kes manustavad Fabrazyme'i.**

- Fabrazyme'i koduse manustamisega seotud võimalike ravivigade risk, rõhuasetusega vajalikele tegevustele võimalike ravivigade vältimiseks, mis võivad tekkida kodusel manustamisel.
- Ülitundlikkusreaktsioonide risk, k.a ülitundlikkuse nähud ja sümptomid ja soovitatavad tegevused sümptomite ilmnemisel.
- Ravipäeviku kasutamine.
- Fabrazyme'i infusiooni ettevalmistamine ja manustamine.
- Fabrazyme'i infusiooni ettevalmistamise ja manustamise koolitus (patsientidele, kes hakkavad ravimit ise manustama).
- Vajadus anda patsiendi koolitusmaterjal kõikidele patsientidele, kes saavad Fabrazyme'i infusioone kodus.

### **Koolitusmaterjal patsientidele**

Patsientide koolitusmaterjali osad on järgmised:

- juhend patsientidele;
- pakendi infoleht.

### **Juhend patsientidele**

Patsiendi juhend sisaldab järgnevat:

- teave ülitundlikkusreaktsioonide riski kohta, k.a ülitundlikkuse nähud ja sümptomid ja soovitatavad tegevused sümptomite ilmnemisel;
- ravipäeviku kasutamine;
- selged samm-sammulised juhised ravimi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise kohta (kohalduvad ainult neile, kes manustavad ise).

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND (1 VIAAL, 5 VIAALI, 10 VIAALI)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fabrazyme, 35 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
*agalsidasum beta*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks Fabrazyme'i viaal sisaldab nominaalkogusena 35 mg beetaagalsidaasi. Pärast lahustamist 7,2 ml süsteveega sisaldab üks Fabrazyme'i viaal 5 mg/ml (35 mg/7 ml) beetaagalsidaasi.

#### 3. ABIAINED

mannitool (E421)  
naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat (E339)  
dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat (E339)  
Lisateavet vt infolehtelt.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

1 viaal infusioonilahuse kontsentraadi pulbriga.  
5 viaali infusioonilahuse kontsentraadi pulbriga.  
10 viaali infusioonilahuse kontsentraadi pulbriga.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata lahus tuleb hävitada.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/01/188/001 1 viaal infusioonilahuse kontsentraadi pulbriga  
EU/1/01/188/002 5 viaali infusioonilahuse kontsentraadi pulbriga  
EU/1/01/188/003 10 viaali infusioonilahuse kontsentraadi pulbriga

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Fabrazyme 35 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Fabrazyme 35 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
*agalsidasum beta*  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND (1 VIAAL, 5 VIAALI, 10 VIAALI)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fabrazyme 5 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
*agalsidasum beta*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks Fabrazyme'i viaal sisaldab nominaalkogusena 5 mg beetaagalsidaasi. Pärast lahustamist 1,1 ml süsteveega sisaldab üks Fabrazyme'i viaal 5 mg/ml beetaagalsidaasi.

#### 3. ABIAINED

mannitool (E421)  
naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat (E339)  
dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat (E339)  
Lisateavet vt infolehelt.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

1 viaal infusioonilahuse kontsentraadi pulbriga.  
5 viaali infusioonilahuse kontsentraadi pulbriga.  
10 viaali infusioonilahuse kontsentraadi pulbriga.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.  
Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata lahus tuleb hävitada.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/01/188/004 1 viaal infusioonilahuse kontsentradi pulbriga  
EU/1/01/188/005 5 viaali infusioonilahuse kontsentradi pulbriga  
EU/1/01/188/006 10 viaali infusioonilahuse kontsentradi pulbriga

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Fabrazyme 5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Fabrazyme 5 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
*agalsidasum beta*  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Fabrazyme, 35 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber beetaagalsidaas (*agalsidasum beta*)

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Fabrazyme ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Fabrazyme'i kasutamist
3. Kuidas Fabrazyme'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Fabrazyme'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Fabrazyme ja milleks seda kasutatakse

Fabrazyme sisaldab toimeainena beetaagalsidaasi ja seda kasutatakse Fabry haiguse ensüümasendusraviks, mille puhul  $\alpha$ -galaktosidaasi ensümaatiline aktiivsus puudub või on langenud. Fabry haiguse puhul ei eemaldata organismi rakkudest rasvasubstantsi, mida nimetatakse globotriaosüülseramiidiks (GL-3) ja see koguneb teie elundite veresoonte seintesse.

Fabrazyme on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks Fabry haiguse kinnitunud diagnoosiga patsientidel.

Fabrazyme on näidustatud täiskasvanutele, lastele ja noorukitele vanuses vähemalt 8 aastat.

#### 2. Mida on vaja teada enne Fabrazyme'i kasutamist

##### Fabrazyme'i ei tohi kasutada

- kui te olete beetaagalsidaasi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Fabrazyme'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teid ravitakse Fabrazyme'iga, võivad teil tekkida infusiooniga seotud reaktsioonid. Infusiooniga seotud reaktsiooniks loetakse ükskõik millist kõrvaltoimet, mis tekib infusiooni ajal või kuni infusioonipäeva lõpuni (vt lõik 4). Kui teil tekib selline kõrvaltoime, **konsulteerige otsekohe oma raviarstiga**. Võib osutada vajalikuks manustada teile täiendavaid ravimeid, et ära hoida selliste reaktsioonide teket.

##### Lapsed ja noorukid

Kliinilisi uuringuid lastega vanuses 0...4 aastat ei ole tehtud. Fabrazyme'i riskid ja kasu lastel vanuses 5...7 aastat ei ole veel kindlaks tehtud ning seetõttu ei saa anda annustamissoovitusi selles vanuserühmas.

##### Muud ravimid ja Fabrazyme

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile, kui kasutate ravimeid, mis sisaldavad klorokviini, amiodarooni, benokviini või gentamütsiini. On teoreetiline risk beetaagalsidaasi aktiivsuse vähenemiseks.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Fabrazyme'i kasutamise kogemus rasedatel on piiratud. Ettevaatusabinõuna on eelistatav Fabrazyme'i kasutamist raseduse ajal vältida. Fabrazyme eritub rinnapiima. Arutage oma arstiga rinnaga toitmise riske ja kasu, võrreldes Fabrazyme'iga ravi jätkamisega. Fabrazyme'i mõju viljakusele ei ole uuritud.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ravi ajal Fabrazyme'iga ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui kogete Fabrazyme'i manustamise ajal või järel tasakaaluhäireid, unisust, pööratustunnet või minestamist (vt lõik 4).

### **Fabrazyme sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaali kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Fabrazyme'i kasutada**

Fabrazyme'i manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosne infusioon). Ravimvormiks on pulber, mis tuleb enne manustamist lahustada steriilses vees (vt informatsiooni tervishoiutöötajatele selle infolehe lõpus).

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Fabrazyme'i kasutamine on lubatud üksnes arsti kontrolli all, kellel on piisavalt teadmisi Fabry haiguse ravi kohta. Teie arst võib teile selgitada, et juhul, kui vastate teatud kriteeriumitele, võib teid ravida kodus. Kui soovite ennast kodus ravida, võtke ühendust oma arstiga.

Soovitav Fabrazyme'i annus täiskasvanutele on 1 mg/kg kehakaalu kohta, iga 2 nädala järel. Neeruhaigusega patsientide jaoks ei pea annust kohandama.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Soovitav Fabrazyme'i annus 8...16-aastastele lastele ja noorukitele on 1 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel. Neeruhaigusega patsientide jaoks ei pea annust kohandama.

### **Kui te kasutate Fabrazyme'i rohkem kui ette nähtud**

Annused kuni 3 mg/kg kehakaalu kohta on olnud ohutud.

### **Kui te unustate Fabrazyme'i kasutada**

Fabrazyme'i infusiooni vahelejäámisel võtke palun ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kliiniliste uuringute käigus avaldusid patsientidel kõrvaltoimed peamiselt ravimi manustamise ajal või varsti pärast manustamist (infusiooniga seotud reaktsioonid). Mõnel patsiendil on tekkinud raskeid eluohtlikke allergilisi reaktsioone (anafülaktoidsed reaktsioonid). Kui teil tekib mõni tõsine kõrvaltoime, **võtke otsekohe ühendust oma arstiga.**

Väga sagedaste kõrvaltoimete (võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st) hulka kuuluvad külmavärinad, palavik, külmatunne, iiveldus, oksendamine, peavalu ja ebamugavustunne nahal, nt kuumatunne või kihelus. Teie arst võib kõrvaltoimete vältimiseks vähendada infusioonikiirust või anda teile muid ravimeid.

Muude kõrvaltoimete loetelu

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- |                                |                             |                              |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| • valu rindkeres               | • unisus                    | • väsimus                    |
| • hingamisraskus               | • kiirenenud pulss          | • nahaõhetus                 |
| • kahvatus                     | • kõhuvalu                  | • valu                       |
| • sügelus                      | • seljavalu                 | • pigistustunne kurgus       |
| • ebanormaalne pisaravool      | • lööve                     | • pööratud tunne             |
| • jõuetus                      | • aeglane pulss             | • südamekloppimine           |
| • vilistamine või kohin kõrvus | • letargia                  | • langenud valutundlikkus    |
| • ninakinnisus                 | • minestamine               | • kuumatunne                 |
| • kõhulahtisus                 | • köha                      | • vilistav hingamine         |
| • punetus                      | • ebamugavustunne kõhus     | • urtikaaria                 |
| • lihasvalu                    | • näo paistetus             | • valu jäsemetes             |
| • vererõhu tõus                | • liigesvalu                | • ninaneelupõletik           |
| • äge näo- või kõriturse       | • vererõhu langus           | • kuumad hood                |
| • jäsemete turse               | • ebamugavustunne rindkeres | • kuumatunne                 |
| • tasakaaluhäired              | • näoturse                  | • hüpertermia                |
| • ebamugavustunne maos         | • hingamisraskuse ägenemine | • langenud tundlikkus suus   |
| • lihasspasmid                 | • lihaspinge                | • lihaste ja luustiku jäikus |

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- |                                           |                             |                                                           |
|-------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|
| • värin                                   | • silmade sügelemine        | • juhtehäiretest tingitud südame löögisageduse vähenemine |
| • punetavad silmad                        | • kõrvade paistetus         | • valutundlikkuse suurenemine                             |
| • kõrvavalu                               | • bronhospasm               | • ülemiste hingamisteede turse                            |
| • kurguvalu                               | • tilkuv nina               | • punetav lööve                                           |
| • kiirenenud hingamine                    | • kõrvetised                | • (lillakate laikudega) nahavärvuse muutus                |
| • sügelev lööve                           | • ebamugavustunne nahal     | • jäsemete külmus                                         |
| • kuuma- ja külmahood                     | • lihaste ja luustiku valu  | • vere hüübimine süstekohas                               |
| • neelamisraskused                        | • riniit                    | • nahavärvuse muutus                                      |
| • valu infusioonikohal                    | • gripitaolised haigusnähud | • turse                                                   |
| • reaktsioon infusiooni manustamise kohal | • halb enesetunne           |                                                           |

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- |                             |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| • madalam hapnikutase veres | • veresoonte põletik |
|-----------------------------|----------------------|

Mõnedel patsientidel, keda algselt raviti soovitatud annustega ja seejärel pikema perioodi jooksul vähendatud annusega, ilmnisid mõned Fabry haiguse sümptomid sagedamini.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Fabrazyme'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil pärast teksti EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

### Kinnised viaalid

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

### Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahused

Kasutusvalmis lahust ei ole võimalik säilitada ning see tuleb kohe lahjendada. Lahjendatud lahust on võimalik säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### **Mida Fabrazyme sisaldab**

- Toimeaine on beetaagalsidaas, üks viaal sisaldab 35 mg. Pärast lahustamist sisaldab üks viaal 5 mg beetaagalsidaasi ühe milliliitri kohta.
- Abiained on:
  - mannitool (E421),
  - naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat (E339),
  - dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat (E339).

### **Kuidas Fabrazyme välja näeb ja pakendi sisu**

Fabrazyme on valge kuni valkjas pulber. Lahustamise järgselt saadakse läbipaistev värvitu vedelik, mis ei sisalda võõrkehi. Valmistatud lahust tuleb edasi lahjendada. Pakendi suurused: 1, 5 ja 10 viaali pakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloo hoidja ja tootja**

#### **Müügiloo hoidja**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

#### **Tootja**

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford

IirimaaLisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

**България**

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

**Česká republika**

Sanofi 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 Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**

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

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
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

**Κύπρος**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Sanofi 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 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

**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

## **Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

-----  
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

### **Juhised lahustamiseks, lahjendamiseks ja manustamiseks**

Infusioonilahuse kontsentradi pulber tuleb lahustada süsteveega, lahjendada 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega ja seejärel manustada intravenoosse infusioonina.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilimisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Valmistatud lahust ei ole võimalik säilitada ning see tuleb kohe lahjendada; lahjendatud lahust on võimalik säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

### **Järgige aseptikat**

1. Viaalide arv tuleb kindlaks määrata individuaalselt, patsiendi kehakaalust lähtuvalt, ja võtta vajaminevad viaalid külmkapist, et nad saavutaksid toatemperatuuri (ligikaudu 30 minuti jooksul). Iga Fabrazyme'i viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

### **Lahustamine**

2. Iga Fabrazyme'i 35 mg viaali sisu tuleb lahustada 7,2 ml süsteveega. Peab vältima süstevee äkilist lisamist pulbrile ja lahuse vahtuajamist. Selleks tuleb süstevesi tilkhaaval lisada viaali külge mööda ning mitte otseselt lüofiliseeritud ravimile. Iga viaali tuleb õrnalt keerata ja kallutada. Viaali ei tohi ümber pöörata, keerutada ega raputada.
3. Lahustatud lahus sisaldab 5 mg beetaagalsidaasi milliliitris ning on väljanägemiselt selge ja värvitu. Lahuse pH on ligikaudu 7,0. Enne edasist lahjendamist tuleb igas viaalis olevat lahust kontrollida visuaalselt lahustumata osakeste ja värvuse suhtes. Lahust ei tohi kasutada, kui selles on võõrkehasid või selle värv on muutunud.
4. Pärast lahustamist on soovitatav saadud kontsentraat kohe lahjendada, et takistada valgukogumite moodustumist edaspidi.
5. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **Lahjendamine**

6. Enne patsiendi jaoks vajaliku annuse Fabrazyme'i lahjendatud lahuse lisamist 0,9% naatriumkloriidi süstelahusele on infusioonikotist soovitatav eelnevalt eemaldada sama kogus füsioloogilist lahust.
7. Infusioonikotis olev õhuruum tuleb eemaldada, et vähendada õhu/vedeliku kokkupuutepinda.

8. Igast viaalist tuleb aeglaselt välja tõmmata 7,0 ml (võrdub 35 mg) lahust kuni patsiendi jaoks vajaliku koguseni. Filtriga nõelu ei tohi kasutada ja peab vältima lahuse vahtuminekut.
9. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb aeglaselt süstida otse 0,9% naatriumkloriidi süstelahusesse (mitte infusioonikotti jäänud õhuruumi) kuni lõppkontsentratsioonini vahemikus 0,05 mg/ml...0,7 mg/ml. 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahuse kogumaht (vahemikus 50 kuni 500 ml) tuleb määrata vastavalt individuaalsele annusele: 35 milligrammist väiksemate annuste puhul peab kasutama vähemalt 50 ml, 35 mg...70 mg annuste korral peab kasutama vähemalt 100 ml, 70 mg...100 mg annuste korral peab kasutama vähemalt 250 ml ning 100 milligrammist suuremate annuste puhul peab kasutama vaid 500 ml Lahjendatud lahuse segamiseks tuleb infusioonikott õrnalt ümber pöörata või muljuda seda kergelt. Infusioonikotti ei tohi raputada ega liigutada ülemäära.

## Manustamine

10. Lahjendatud lahus on soovitatav manustada läbi madala valgusiduvusega 0,2 µm filtriga infusioonisüsteemi, et eemaldada kõik valguosakesed, mis vähendavad beetaagalsidaasi aktiivsust. Esialgne i.v. infusioonikiirus ei tohi olla suurem kui 0,25 mg/min (15 mg tunnis). Infusiooniga seotud reaktsioonide korral võib vähendada infusioonikiirust.

Kui patsient talub seda hästi, siis võib järgnevate infusioonide puhul infusioonikiirust suurendada astmeliselt 0,05...0,083 mg/min kaupa (astmed 3...5 mg tunnis). Klassikaliste patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes suurendati astmeliselt infusioonikiirust, et jõuda minimaalse infusiooni kestuseni 2 tundi. See saavutati pärast 8 algset infusiooni kiirusega 0,25 mg/min (15 mg tunnis), millega ei kaasnud infusiooniga seotud reaktsioone, infusioonikiiruse muutmist ega infusiooni katkestamist. Infusiooniaja täiendav lühendamine 1,5 tunnini oli lubatud patsientidel, kellel ei olnud tekkinud uusi infusiooniga seotud reaktsioone viimase 10 infusiooni kestel ega teatatud tõsistest kõrvaltoimetest viimase 5 infusiooni ajal. Iga kord pärast astmelist kiiruse suurendamist 0,083 mg/min (ligikaudu 5 mg tunnis) võrra oli enne järgnevat infusioonikiiruse suurendamist tingimuseks, et 3 järjestikuse sama kiirusega infusiooni ajal ei esinenud uusi infusiooniga seotud reaktsioone, infusioonikiiruse muutmist ega infusiooni katkestamist.

Patsientidel kehakaaluga < 30 kg ei tohi maksimaalne infusioonikiirus ületada 0,25 mg/min (15 mg tunnis).

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Fabrazyme, 5 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber beetaagalsidaas (*agalsidasum beta*)

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Fabrazyme ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Fabrazyme'i kasutamist
3. Kuidas Fabrazyme'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Fabrazyme'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Fabrazyme ja milleks seda kasutatakse

Fabrazyme sisaldab toimeainena beetaagalsidaasi ja seda kasutatakse Fabry haiguse ensüümasendusraviks, mille puhul  $\alpha$ -galaktosidaasi ensümaatiline aktiivsus puudub või on langenud. Fabry haiguse puhul ei eemaldata organismi rakkudest rasvasubstantsi, mida nimetatakse globotriaosüülseramiidiks (GL-3) ja see koguneb teie elundite veresoonte seintesse.

Fabrazyme on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks Fabry haiguse kinnitunud diagnoosiga patsientidel.

Fabrazyme on näidustatud täiskasvanutele, lastele ja noorukitele vanuses vähemalt 8 aastat.

#### 2. Mida on vaja teada enne Fabrazyme'i kasutamist

##### Fabrazyme'i ei tohi kasutada

- kui te olete beetaagalsidaasi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Fabrazyme'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teid ravitakse Fabrazyme'iga, võivad teil tekkida infusiooniga seotud allergilised reaktsioonid. Infusiooniga seotud reaktsiooniks loetakse ükskõik millist kõrvaltoimet, mis tekib infusiooni ajal või kuni infusioonipäeva lõpuni (vt lõik 4). Kui teil tekib selline kõrvaltoime, **konsulteerige otsekohe oma raviarstiga**. Võib osutada vajalikuks manustada teile täiendavaid ravimeid, et ära hoida selliste reaktsioonide teket.

##### Lapsed ja noorukid

Kliinilisi uuringuid lastega vanuses 0...4 aastat ei ole tehtud. Fabrazyme'i riskid ja kasu lastel vanuses 5...7 aastat ei ole veel kindlaks tehtud ning seetõttu ei saa anda annustamissoovitusi selles vanuserühmas.

##### Muud ravimid ja Fabrazyme

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile, kui kasutate ravimeid, mis sisaldavad klorokviini, amiodarooni, benokviini või gentamütsiini. On teoreetiline risk beetaagalsidaasi aktiivsuse vähenemiseks.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Fabrazyme'i kasutamise kogemus rasedatel on piiratud. Ettevaatusabinõuna on eelistatav Fabrazyme'i kasutamist raseduse ajal vältida. Fabrazyme eritub rinnapiima. Arutage oma arstiga rinnaga toitmise riske ja kasu, võrreldes Fabrazyme'iga ravi jätkamisega. Fabrazyme'i mõju viljakusele ei ole uuritud.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ravi ajal Fabrazyme'iga ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui kogete Fabrazyme'i manustamise ajal või järel tasakaaluhäireid, unisust, pööratustunnet või minestamist (vt lõik 4).

### **Fabrazyme sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaali kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Fabrazyme'i kasutada**

Fabrazyme'i manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosne infusioon). Ravimvormiks on pulber, mis tuleb enne manustamist lahustada steriilses vees (vt informatsiooni tervishoiutöötajatele selle infolehe lõpus).

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Fabrazyme'i kasutamine on lubatud üksnes arsti kontrolli all, kellel on piisavalt teadmisi Fabry haiguse ravi kohta. Teie arst võib teile selgitada, et juhul, kui vastate teatud kriteeriumitele, võib teid ravida kodus. Kui soovite ennast kodus ravida, võtke ühendust oma arstiga.

Soovitav Fabrazyme'i annus täiskasvanutele on 1 mg/kg kehakaalu kohta, iga 2 nädala järel. Neeruhaigusega patsientide jaoks ei pea annust kohandama.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Soovitav Fabrazyme'i annus 8...16-aastastele lastele ja noorukitele on 1 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel. Neeruhaigusega patsientide jaoks ei pea annust kohandama.

### **Kui te kasutate Fabrazyme'i rohkem kui ette nähtud**

Annused kuni 3 mg/kg kehakaalu kohta on olnud ohutud.

### **Kui te unustate Fabrazyme'i kasutada**

Fabrazyme'i infusiooni vahelejäámisel võtke palun ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kliiniliste uuringute käigus avaldusid patsientidel kõrvaltoimed peamiselt ravimi manustamise ajal või varsti pärast manustamist (infusiooniga seotud reaktsioonid). Mõnel patsiendil on tekkinud raskeid eluohtlikke allergilisi reaktsioone (anafülaktoidsed reaktsioonid). Kui teil tekib mõni tõsine kõrvaltoime, **võtke otsekohe ühendust oma arstiga.**

Väga sagedaste kõrvaltoimete (võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st) hulka kuuluvad külmavärinad, palavik, külmatunne, iiveldus, oksendamine, peavalu ja ebamugavustunne nahal, nt kuumatunne või kihelus. Teie arst võib kõrvaltoimete vältimiseks vähendada infusioonikiirust või anda teile muid ravimeid.

Muude kõrvaltoimete loetelu

Sageli (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- |                                |                             |                              |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| • valu rindkeres               | • unisus                    | • väsimus                    |
| • hingamisraskus               | • kiirenenud pulss          | • nahaõhetus                 |
| • kahvatus                     | • kõhuvalu                  | • valu                       |
| • sügelus                      | • seljavalu                 | • pigistustunne kurgus       |
| • ebanormaalne pisaravool      | • lööve                     | • pööratud tunne             |
| • jõuetus                      | • aeglane pulss             | • südamekloppimine           |
| • vilistamine või kohin kõrvus | • letargia                  | • langenud valutundlikkus    |
| • ninakinnisus                 | • minestamine               | • kuumatunne                 |
| • kõhulahtisus                 | • köha                      | • vilistav hingamine         |
| • punetus                      | • ebamugavustunne kõhus     | • urtikaaria                 |
| • lihasvalu                    | • näo paistetus             | • valu jäsemetes             |
| • vererõhu tõus                | • liigesvalu                | • ninaneelupõletik           |
| • äge näo- või kõriturse       | • vererõhu langus           | • kuumad hood                |
| • jäsemete turse               | • ebamugavustunne rindkeres | • kuumatunne                 |
| • tasakaaluhäired              | • näoturse                  | • hüpertermia                |
| • ebamugavustunne maos         | • hingamisraskuse ägenemine | • langenud tundlikkus suus   |
| • lihasspasmid                 | • lihaspinge                | • lihaste ja luustiku jäikus |

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- |                                           |                             |                                                           |
|-------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|
| • värin                                   | • silmade sügelemine        | • juhtehäiretest tingitud südame löögisageduse vähenemine |
| • punetavad silmad                        | • kõrvade paistetus         | • valutundlikkuse suurenemine                             |
| • kõrvavalu                               | • bronhospasm               | • ülemiste hingamisteede turse                            |
| • kurguvalu                               | • tilkuv nina               | • punetav lööve                                           |
| • kiirenenud hingamine                    | • kõrvetised                | • (lillakate laikudega) nahavärvuse muutus                |
| • sügelev lööve                           | • ebamugavustunne nahal     | • jäsemete külmus                                         |
| • kuum- ja külmahood                      | • lihaste ja luustiku valu  | • vere hüübimine süstekohas                               |
| • neelamisraskused                        | • riniit                    | • nahavärvuse muutus                                      |
| • valu infusioonikohal                    | • gripitaolised haigusnähud | • turse                                                   |
| • reaktsioon infusiooni manustamise kohal | • halb enesetunne           |                                                           |

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- |                             |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| • madalam hapnikutase veres | • veresoonte põletik |
|-----------------------------|----------------------|

Mõnedel patsientidel, keda algselt raviti soovitatud annustega ja seejärel pikema perioodi jooksul vähendatud annusega, ilmnemise mõned Fabry haiguse sümptomid sagedamini.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Fabrazyme'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil pärast teksti EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

### Kinnised viaalid

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

### Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahused

Kasutusvalmis lahust ei ole võimalik säilitada ning see tuleb kohe lahjendada. Lahjendatud lahust on võimalik säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### **Mida Fabrazyme sisaldab**

- Toimeaine on beetaagalsidaas, üks viaal sisaldab 5 mg. Pärast lahustamist sisaldab üks viaal 5 mg beetaagalsidaasi ühe milliliitri kohta.
- Abiained on:
  - mannitool (E421),
  - naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat (E339),
  - dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat (E339).

### **Kuidas Fabrazyme välja näeb ja pakendi sisu**

Fabrazyme on valge kuni valkjas pulber. Lahustamise järgselt saadakse läbipaistev värvitu vedelik, mis ei sisalda võõrkehi. Valmistatud lahust tuleb edasi lahjendada. Pakendi suurused: 1, 5 ja 10 viaali pakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

#### **Müügiloa hoidja**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

#### **Tootja**

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

**България**

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

**Česká republika**

Sanofi 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 Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**

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

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
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

**Κύπρος**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Sanofi 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 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

**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

## **Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

-----  
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

### **Juhised lahustamiseks, lahjendamiseks ja manustamiseks**

Infusioonilahuse kontsentradi pulber tuleb lahustada süsteveega, lahjendada 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega ja seejärel manustada intravenoosse infusioonina.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilimisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Valmistatud lahust ei ole võimalik säilitada ning see tuleb kohe lahjendada; lahjendatud lahust on võimalik säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

### **Järgige aseptikat**

1. Viaalide arv tuleb kindlaks määrata individuaalselt, patsiendi kehakaalust lähtuvalt, ja võtta vajaminevad viaalid külmkapist, et nad saavutaksid toatemperatuuri (ligikaudu 30 minuti jooksul). Iga Fabrazyme'i viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

### **Lahustamine**

2. Iga Fabrazyme'i 5 mg viaali sisu tuleb lahustada 1,1 ml süsteveega. Peab vältima süstevee äkilist lisamist pulbrile ja lahuse vahtuajamist. Selleks tuleb süstevesi tilkhaaval lisada viaali külge mööda ning mitte otseselt lüofiliseeritud ravimile. Iga viaali tuleb õrnalt keerata ja kallutada. Viaali ei tohi ümber pöörata, keerutada ega raputada.
3. Lahustatud lahus sisaldab 5 mg beetaagalsidaasi milliliitris ning on väljanägemiselt selge ja värvitu. Lahuse pH on ligikaudu 7,0. Enne edasist lahjendamist tuleb igas viaalis olevat lahust kontrollida visuaalselt lahustumata osakeste ja värvuse suhtes. Lahust ei tohi kasutada, kui selles on võõrkehasid või selle värv on muutunud.
4. Pärast lahustamist on soovitatav saadud kontsentratsioon kohe lahjendada, et takistada valgukogumite moodustumist edaspidi.
5. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **Lahjendamine**

6. Enne patsiendi jaoks vajaliku annuse Fabrazyme'i lahjendatud lahuse lisamist 0,9% naatriumkloriidi süstelahusele on infusioonikotist soovitatav eelnevalt eemaldada sama kogus füsioloogilist lahust.
7. Infusioonikotis olev õhuruum tuleb eemaldada, et vähendada õhu/vedeliku kokkupuutepinda.

8. Igast viaalist tuleb aeglaselt välja tõmmata 1,0 ml (võrdub 5 mg) lahust kuni patsiendi jaoks vajaliku koguseni. Filtriga nõelu ei tohi kasutada ja peab vältima lahuse vahtuminekut.
9. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb aeglaselt süstida otse 0,9% naatriumkloriidi süstelahusesse (mitte infusioonikotti jäänud õhuruumi) kuni lõppkontsentratsioonini vahemikus 0,05 mg/ml...0,7 mg/ml. 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahuse kogumaht (vahemikus 50 kuni 500 ml) tuleb määrata vastavalt individuaalsele annusele: 35 milligrammist väiksemate annuste puhul peab kasutama vähemalt 50 ml, 35 mg...70 mg annuste korral peab kasutama vähemalt 100 ml, 70 mg...100 mg annuste korral peab kasutama vähemalt 250 ml ning 100 milligrammist suuremate annuste puhul peab kasutama vaid 500 ml Lahjendatud lahuse segamiseks tuleb infusioonikott õrnalt ümber pöörata või muljuda seda kergelt. Infusioonikotti ei tohi raputada ega liigutada ülemäära.

## Manustamine

10. Lahjendatud lahus on soovitatav manustada läbi madala valgusiduvusega 0,2 µm filtriga infusioonisüsteemi, et eemaldada kõik valguosakesed, mis vähendavad beetaagalsidaasi aktiivsust. Esialgne i.v. infusioonikiirus ei tohi olla suurem kui 0,25 mg/min (15 mg tunnis). Infusiooniga seotud reaktsioonide korral võib vähendada infusioonikiirust.

Kui patsient talub seda hästi, siis võib järgnevate infusioonide puhul infusioonikiirust suurendada astmeliselt 0,05...0,083 mg/min kaupa (astmed 3...5 mg tunnis). Klassikaliste patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes suurendati astmeliselt infusioonikiirust, et jõuda minimaalse infusiooni kestuseni 2 tundi. See saavutati pärast 8 algset infusiooni kiirusega 0,25 mg/min (15 mg tunnis), millega ei kaasnud infusiooniga seotud reaktsioone, infusioonikiiruse muutmist ega infusiooni katkestamist. Infusiooniaja täiendav lühendamine 1,5 tunnini oli lubatud patsientidel, kellel ei olnud tekkinud uusi infusiooniga seotud reaktsioone viimase 10 infusiooni kestel ega teatatud tõsistest kõrvaltoimetest viimase 5 infusiooni ajal. Iga kord pärast astmelist kiiruse suurendamist 0,083 mg/min (ligikaudu 5 mg tunnis) võrra oli enne järgnevat infusioonikiiruse suurendamist tingimuseks, et 3 järjestikuse sama kiirusega infusiooni ajal ei esinenud uusi infusiooniga seotud reaktsioone, infusioonikiiruse muutmist ega infusiooni katkestamist.

Patsientidel kehakaaluga < 30 kg ei tohi maksimaalne infusioonikiirus ületada 0,25 mg/min (15 mg tunnis).