

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fabrazyme 35 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Fabrazyme 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Fabrazyme 35 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Jokainen Fabrazyme-injektiopullo sisältää nimellisarvolta 35 mg agalsidaasibeetaa. Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen jokainen Fabrazyme-injektiopullo sisältää 5 mg/ml (35 mg / 7 ml) agalsidaasibeetaa, kun siihen on sekoitettu 7,2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen valmistettu liuos on laimennettava edelleen (katso kohta 6.6).

Fabrazyme 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Jokainen Fabrazyme-injektiopullo sisältää nimellisarvolta 5 mg agalsidaasibeetaa. Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen jokainen Fabrazyme-injektiopullo sisältää 5 mg/ml agalsidaasibeetaa, kun siihen on sekoitettu 1,1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen valmistettu liuos on laimennettava edelleen (katso kohta 6.6).

Agalsidaasibeeta on ihmisen α -galaktosidaasi A:n rekombinanttimuoto ja se on valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla nisäkässoluviljelmässä (Chinese hamster ovary, CHO). Yhdistelmätekniikan muodon aminohappojärjestys sekä sitä koodaava nukleotidijärjestys ovat identtisiä α -galaktosidaasi A:n luonnollisen muodon kanssa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen lyofilisaatti tai jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fabrazyme-valmistetta käytetään pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon potilaille, joilla on diagnosoitu Fabryn tauti (α -galaktosidaasi A:n puutos).

Fabrazyme on tarkoitettu aikuisten, lasten ja nuorten yli 8 vuoden ikäisten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Fabrazyme-hoito tulee antaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta Fabryn tautia tai muita perinnöllisiä aineenvaihduntasairauksia sairastavien potilaiden hoidosta.

Annostus

Fabrazyme-valmisteen suositusannos on 1 mg painokiloa kohti ja se annetaan 2 viikon välein infuusiona laskimoon.

Fabrazyme-infuusiohoitoa kotona voidaan harkita potilaille, jotka sietävät infuusioita hyvin. Päätös potilaan koti-infuusiohoitoon siirtymisestä tulee tehdä hoitavan lääkärin arvion ja suosituksen mukaan.

Potilaiden, joilla ilmenee haitallisia reaktioita kotona tehtävän infuusionhoidon aikana, **tulee lopettaa infuusioprosessi välittömästi** ja hakeutua terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon. Seuraavat infuusionhoidot voidaan joutua tekemään klinikalla. Annostuksen ja infuusionopeuden tulisi pysyä vakiona kotihoidon aikana ja niitä ei tule muuttaa ilman terveydenhuollon ammattilaisen valvontaa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostelua ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole suoritettu tutkimuksia.

Iäkkäät

Fabrazyme-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu yli 65-vuotiaille potilaille eikä näille potilaille voida tässä vaiheessa esittää annossuosituksia.

Pediatriset potilaat

Fabrazyme-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–7 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa annossuosituksia 5–7-vuotiaille lapsille. Tietoja ei ole saatavilla 0–4-vuotiaille lapsille. 8–16-vuotiaiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Jos potilaan paino on < 30 kg, infuusionopeus saa olla enintään 0,25 mg/min (15 mg/h).

Antotapa

Fabrazyme annetaan infuusiona laskimoon.

Alkuannoksen laskimoinfuusionopeus ei saa ylittää 0,25 mg/min (15 mg/tunti). Infuusionopeutta voidaan pienentää, jos potilaalla ilmenee infuusion liittyviä reaktioita.

Kun tiedetään hyvin potilaan sietokyky, voidaan infuusionopeutta lisätä 0,05–0,083 mg/min kerrallaan (3–5 mg/h kerrallaan) kullakin seuraavalla infuusiokerralla. Klassista tautimuotoa sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa infuusionopeutta lisättiin vaiheittain, kunnes saavutettiin infuusion vähimmäiskesto eli 2 tuntia. Tämä voitiin toteuttaa, kun potilaalle oli hoidon alussa annettu 8 infuusiota nopeudella 0,25 mg/min (15 mg/h) eikä hänellä ollut tänä aikana ilmennyt infuusion liittyviä reaktioita eikä infuusionopeutta ollut muutettu eikä infuusiota keskeytetty. Infuusion kesto voitiin lyhentää edelleen 1,5 tuntiin, jos potilaalla ei ollut todettu uusia infuusion liittyviä reaktioita edeltävien 10 infuusion aikana eikä edeltävien 5 infuusion aikana ollut ilmoitettu vakavia haittatapahtumia. Aina kun infuusionopeutta lisättiin 0,083 mg/min (~5 mg/h) kerrallaan, tämä nopeus säilytettiin 3 peräkkäisen infuusion ajan. Tämän jälkeen infuusionopeutta lisättiin edelleen vain, jos potilaalla ei ollut ilmennyt uusia infuusion liittyviä reaktioita eikä infuusionopeutta ollut muutettu eikä infuusiota keskeytetty.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käyttöön valmistelemisesta ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Hengenvaarallinen yliherkkyys (anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immunogeenisyys

Koska agalsidaasibeeta (r-hαGAL) on yhdistelmäteknisesti valmistettu proteiini, IgG-vasta-aineita saattaa kehittyä potilaille, joilla entsyymitoimintaa ei ole lainkaan tai sitä on vain vähän. Valtaosalle potilaista kehittyi IgG-vasta-aineita r-hαGAL:lle tavallisesti kolmen kuukauden kuluessa Fabrazyme-infuusioidon aloittamisesta. Kliinisissä lääketutkimuksissa todettiin, että useimpien seropositiivisten potilaiden vasta-ainetitteri joko pieneni ajan myötä (yli nelinkertainen titteriarvon pieneneminen huippuarvosta tuoreimmassa mittauksessa) (40 % potilaista), potilaille kehittyi toleranssi (vasta-aineita ei havaittu kahdessa peräkkäisessä radioimmunopresipitaatiotutkimuksessa (RIP)) (14 % potilaista) tai vasta-ainetitteri pysyi ennallaan (35 % potilaista).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Potilailla, joilla on r-hαGAL-vasta-aineita, on suurempi todennäköisyys saada infuusioon liittyviä reaktioita (IAR), joita määritelmän mukaan ovat kaikki infuusiopäivänä ilmaantuvat, infuusioon liittyvät reaktiot. Hoidettaessa näitä potilaita agalsidaasibeetalla on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.8). Vasta-ainepitoisuus on mitattava säännöllisesti.

Kliinisissä tutkimuksissa 67 %:lla potilaista oli vähintään yksi infuusioon liittyvä reaktio (ks. kohta 4.8). Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus pienenee ajan myötä. Potilaat, joille ilmeni lieviä tai keskivaikeita yliherkkyyssreaktioita kliinisissä lääketutkimuksissa agalsidaasibeetahoidon aikana, ovat jatkaneet hoitoa infuusionopeuden pienentämisen jälkeen (~0,15 mg/min; 10 mg/t) ja/tai kun esilääkityksenä on annettu antihistamiineja, parasetamolia, ibuprofeenia ja/tai kortikosteroideja.

Yliherkkyys

Muiden laskimoon annettavien proteiinia sisältävien lääkevalmisteiden tavoin allergiset yliherkkyyssreaktiot ovat mahdollisia.

Muutamalla potilaalla on ollut välittömään yliherkkyyteen (tyyppi I) viittaavia reaktioita. Vakavan allergisen tai anafylaktisen reaktion ilmaantuessa Fabrazyme-hoidon annon aikana on harkittava lääkkeen antamisen keskeyttämistä heti, ja asianmukainen hoito on aloitettava. Potilasta on hoidettava käypää ensiapuhoitoa noudattaen. Kliinisessä lääketutkimuksessa Fabrazyme-hoito on aloitettu uudelleen varovaisuutta noudattaen kaikille 6 potilaalle, joilla todettiin IgE-luokan vasta-aineita tai joiden ihotestitulokset Fabrazyme-hoidolle oli positiivinen. Kyseisessä tutkimuksessa hoito aloitettiin uudelleen käyttämällä pientä alkuannosta ja hidasta infuusionopeutta ($\frac{1}{2}$ hoitoannoksesta $\frac{1}{25}$ antonopeudella suhteessa suositusannosteluun). Kun potilas sietää infuusiota, annostusta voidaan lisätä terapeuttiselle tasolle 1 mg/kg, ja infuusionopeutta voidaan kasvattaa hitaasti titratien potilaan sietokyvyn mukaan.

Potilaat, joilla on pitkälle edennyt munuaissairaus

Fabrazyme-hoidon teho munuaisiin saattaa olla heikko potilaille, joilla on pitkälle edennyt munuaissairaus.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia tai *in vitro* -metaboliatutkimuksia ei ole suoritettu. Sytokromi P450 -välitteiset lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä agalsidaasibeetalla, kun otetaan huomioon yhdisteen metabolia.

Fabrazyme-valmistetta ei tule antaa yhdessä klorokiinin, amiodaronin, benokiinin tai gentamysiinin kanssa, sillä tähän liittyy α -galaktosidaasi A:n solunsisäisen aktiivisuuden estymisen teoreettinen mahdollisuus.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Agalsidaasibeetan käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Fabrazyme-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Agalsidaasibeeta erittyy ihmisillä äidinmaitoon. Agalsidaasibeetan vaikutuksia imetettävään vauvaan ei tunneta. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Fabrazyme-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Fabrazyme-valmisteen mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyden heikkenemiseen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Fabrazyme-hoidolla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn antopäivänä, sillä se voi aiheuttaa heitehuimausta, uneliaisuutta, kiertohuimausta ja pyörrytystä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto lääkkeen turvallisuudesta

Koska agalsidaasibeeta (r-h α GAL) on yhdistelmäteknisesti valmistettu proteiini, IgG-vasta-aineita saattaa kehittyä potilaille, joilla entsyymitoimintaa ei ole lainkaan tai sitä on vain vähän. Potilailla, joilla on r-h α GAL-vasta-aineita, on suurempi todennäköisyys saada infuusioon liittyviä reaktioita (IAR). Välittömään yliherkkyyteen (tyyppi I) viittaavia reaktioita on raportoitu esiintyneen muutamalla potilaalla (katso kohta 4.4).

Hyvin yleisiin haittavaikutuksiin kuuluvat vilunväristykset, kuumeilu, kylmyyden tunne, pahoinvointi, oksentelu, päänsärky ja parestesia. 67 %:lla potilaista oli vähintään yksi infuusioon liittyvä reaktio. Anafylaktoideja reaktioita on raportoitu kauppaantulon jälkeen.

Haittavaikutusten taulukoitu luettelo

Haittavaikutukset, joita kliinisissä lääketutkimuksissa raportoitiin esiintyneen kaikkiaan 168 potilaalla (154 miehellä ja 14 naisella), jotka saivat Fabrazyme-hoitoa annoksella 1 mg/kg joka toinen viikko vähintään yhden infuusion verran ja enintään viiden vuoden ajan, on lueteltu alla olevassa taulukossa elinjärjestelmäluokittain esiintyvyyden mukaan (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Haittavaikutuksen ilmaantuminen yhdelle potilaalle on luokiteltu kategoriaan melko harvinainen, sillä hoidettujen potilaiden kokonaismäärä on suhteellisen pieni. Vain

lääkkeen myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset on myös sisällytetty alla olevaan taulukkoon esiintyvyyssluokkaan ”tuntematon” (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset olivat vakavuudeltaan enimmäkseen lieviä tai keskivaikeita.

Fabrazyme-hoidon haittavaikutusten ilmaantuvuus

Elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot	---	nasofaryngiitti	nuha	
Immuunijärjestelmä	---	---	---	anafylaktoidi reaktio
Hermosto	päänsärky, parestesia	heitehuimaus, uneliaisuus, hypoestesia, polttava tunne, voimattomuus, pyörtyminen	hyperestesia, vapina	---
Silmät	---	kyynelnesteen erityksen lisääntyminen	silmien kutina, silmän verekkyyys	---
Kuulo ja tasapainoelin	---	tinnitus, huimaus	korvalehden turvotus, korvakipu	---
Sydän	---	takykardia, sydämentykytykset, bradykardia	sinusbradykardia	---
Verisuonisto	---	punastuminen, hypertensio, kalpeus, hypotensio, kuumat aallot	raajojen ääripäissä tuntuva kylmyys	---
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	---	hengenahdistus, nenän tukkoisuus, kurkun kireys, vinkuva hengitys, yskä, hengenahdistuksen pahentuminen	bronkospasmi, kipu nielussa ja kurkunpäässä, nuha, tihentynyt hengitys, ylempien hengitysteiden ahtautuminen	hypoksia
Ruoansulatus-elimistö	pahoinvointi, oksentelu	vatsakivut, ylävatsakivut, epämiellyttävä tunne ylävatsassa, epämiellyttävä tunne vatsassa, oraalinen hypoestesia, ripuli	dyspepsia, nielemishäiriö	---

Iho ja ihonalainen kudokset	---	kutina, urtikaria, ihottuma, eryteema, yleistynyt kutina, angioneuroottinen edeema, kasvojen turpoaminen, makulopapuläärinen ihottuma	livedo reticularis, eryteeman kaltainen ihottuma, kutiava ihottuma, ihonvärin muuttuminen, epämukava tunne iholla	leukosytoklastinen vaskuliitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	---	kipu raajoissa, lihaskipu, selkäkipu, lihaskouristukset, nivelkipu, lihaskireys, lihaksiin ja luustoon liittyvä jäykkyys	lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu	---
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	vilunväristykset, kuumeilu, kylmyyden tunne	väsytys, epämiellyttävä tunne rinnassa, kuumuuden tunne, perifeerinen turvotus, kipu, yleinen heikkous, rintakipu, kasvojen turvotus, hypertermia	kylmyyden ja kuumuuden tunne, influenssan kaltaiset oireet, kipu infuusiopaikassa, infuusiopaikan reaktio, injektioapaikan tromboosi, huonovointisuus, turvotus	---
Tutkimukset				veren happisaturaation väheneminen
Taulukossa ≥ 1 % on määritetty reaktioiksi, jotka esiintyivät kahdella tai sitä useammalla potilaalla. Haittavaikutusten termistö perustuu MedDRA-suositukseen.				

Valittujen haittavaikutusten kuvaukset

Infuusioon liittyvät reaktiot

Tavallisimmat infuusioon liittyneet reaktiot olivat kuume ja vilunväreet. Muita, lieviä tai keskivaikeita oireita olivat hengenahdistus, hypoksia (veren happisaturaation väheneminen) kireyden tunne kurkussa, epämiellyttävä tunne rinnassa, kuumat aallot, kutina, urtikaria, kasvojen turvotus, angioneuroottinen edeema, nuha, bronkospasmi, tihentynyt hengitys, vinkuva hengitys, hypertensio, hypotensio, takykardia, sydämentykytykset, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, infuusioon liittyvä kipu, esim. raajojen kipu, lihassärky ja päänsärky.

Infuusioon liittyvät reaktiot voitiin hoitaa pienentämällä infuusionopeutta sekä antamalla tulehduskipulääkkeitä, antihistamiineja ja/tai kortikosteroideja. 67 %:lla potilaista oli vähintään yksi infuusioon liittynyt reaktio. Näiden reaktioiden esiintymistiheys pieneni ajan myötä. Suurimman osan näistä reaktioista voidaan katsoa johtuneen IgG-vasta-aineiden muodostumisesta ja/tai komplementin aktivoitumisesta. Pienellä osalla potilaista todettiin IgE-luokan vasta-aineita (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Käytettävissä olevien kliinistä tutkimuksista saatujen vähäisten tietojen mukaan Fabrazyme-hoidon turvallisuusprofiili 5–7-vuotiailla pediatrisilla potilailla, joita hoidettiin joko annoksella 0,5 mg/kg joka 2. viikko tai 1,0 mg/kg joka 4. viikko, on samanlainen kuin potilailla (yli 7-vuotiaita), joita hoidettiin annoksella 1,0 mg/kg joka 2. viikko.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin maksimiannoksena 3 mg potilaan painokiloa kohti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruoansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, entsyymit. ATC-koodi: A16AB04.

Fabryn tauti

Fabryn tauti on perinnöllinen, heterogeeninen ja monimuotoinen etenevä sairaus, jota on sekä miehillä että naisilla. Sille on tunnusomaista α -galaktosidaasin puutos. Vähentynyt tai puuttuva α -galaktosidaasin aktiivisuus aiheuttaa GL-3:n ja siihen liittyvän liukoisen muodon lyso-GL-3:n pitoisuuksien suurenemisen plasmassa sekä GL-3:n kerääntymisen monien solutyypin lysosomeihin, mm. endoteelisoluihin ja parenkyymisoluihin, mikä aiheuttaa lopulta munuaisten, sydämen ja aivoverisuonten komplikaatioiden seurauksena hengenvaarallisen tilan potilaalle.

Vaikutusmekanismi

Entsyymikorvaushoidon tarkoituksena on palauttaa riittävä entsyymiaktiivisuustaso kudoksiin kerääntyvän substraatin poistamiseksi. Näin estetään tai vakautetaan näiden elinten toiminnan jatkuva heikkeneminen tai käännetään heikkenemisen suunta ennen kuin elimet vaurioituvat peruuttamattomasti.

Laskimoon annetun infuusion jälkeen agalsidaasibeeta poistuu nopeasti verenkierrosta ja siirtyy verisuonten endoteelisolujen ja parenkyymisolujen lysosomeihin todennäköisesti mannoosi-6 fosfaatti-, mannoosi- ja asialoglykoproteiinireseptorien kautta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Fabrazyme-hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa lapsille tehdyssä tutkimuksessa, yhdessä annoksen määritystutkimuksessa, kahdessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, yhdessä avoimessa jatkotutkimuksessa, joissa oli sekä miehiä että naisia, sekä julkaistussa tieteellisessä kirjallisuudessa.

Annoksen määritystutkimuksessa arvioitiin eri annosten vaikutuksia – 0,3, 1,0 ja 3,0 mg/kg joka toinen viikko sekä 1,0 ja 3,0 mg/kg joka toinen vuorokausi. GL-3:n määrä munuaisissa, sydämessä, ihossa ja plasmassa väheni kaikilla annoksilla. GL-3:n puhdistuma plasmasta riippui annoksesta, mutta vaihteli enemmän annoksella 0,3 mg/kg kuin muilla annoksilla. Myös infuusioon liittyvät reaktiot

riippuivat annoksesta.

Toisessa lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla 58:lla Fabryn tautia sairastavalla potilaalla oli taudin klassinen fenotyyppi (56 miestä ja 2 naista), Fabrazyme vähensi tehokkaasti GL-3:n määrää munuaisten verisuonten endoteelista 20 viikon hoidon jälkeen. Vähentämää todettiin 69 %:lla (20/29) potilaista, jotka saivat Fabrazyme-hoitoa, mutta ei yhdelläkään lumelääkettä saaneella potilaalla ($p < 0,001$). Tätä löydöstä tuki lisäksi GL-3-inkluusioiden tilastollisesti merkitsevä väheneminen niin munuaisissa, sydämessä ja ihossa yhdessä kuin yksittäisissäkin elimissä niiltä potilailta, jotka saivat agalsidaasibeetaa verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin ($p < 0,001$). Avoin jatkotutkimus osoitti, että GL-3:n puhdistuma jatkui munuaisten vaskulaarisesta endoteelista agalsidaasibeetahoidon aikana. Tämä todettiin 47:llä 49 potilaasta (96 %) 6 kuukauden hoidon jälkeen ja 8 potilaalla 8:sta (100 %) tutkimuksen päättyessä 5 hoitovuoden jälkeen. GL-3 poistui myös muista munuaissolutyypeistä. Plasman GL-3-taso saavutti nopeasti viitearvon hoidon jatkuessa ja pysyi viitealueella 5 vuoden ajan.

Munuaistoiminta pysyi stabiilina useimmilla potilailla glomerulusfiltraation ja seerumin kreatiniinipitoisuuden perusteella arvioituna ja proteinurian määrä pysyi vakaana. Fabrazyme-hoidon vaikutus munuaisten toimintaan oli kuitenkin vain vähäinen joillekin potilaille, joilla oli jo pitkälle edennyt munuaissairaus.

Vaikka neurologisia vaikutuksia ei ole erityisesti tutkittu, tulosten mukaan entsyymikorvaushoito voi vähentää kipuja ja parantaa elämänlaatua.

Toisessa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 82 potilasta, joilla oli Fabryn taudin klassinen fenotyyppi (72 miestä ja 10 naista), arvioitiin, vähentääkö Fabrazyme munuais-, sydän- tai aivoverisuonisairauden tai kuoleman esiintymistiheyttä. Kliinisten tapahtumien esiintyvyys oli merkittävästi pienempi Fabrazyme-hoitoa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (riskin väheneminen = 53 % intent to treat -potilasryhmässä ($p = 0,0577$); riskin väheneminen = 61 % tutkimussuunnitelman mukaisessa (per-protocol) tutkimusryhmässä ($p = 0,0341$)). Tämä tulos oli yhdenmukainen munuais-, sydän- ja aivoverisuonitapahtumien osalta.

Kahdessa laajassa havainnoivassa tutkimuksessa seurattiin ryhmää potilaita ($n = 89-105$), joiden Fabrazyme-hoitoa jatkettiin tavanomaisella annoksella (1,0 mg/kg kahden viikon välein), sekä potilaita, jotka siirrettiin saamaan pienennettyä Fabrazyme-annosta (0,3–0,5 mg/kg kahden viikon välein) ja tämän jälkeen saamaan alfa-agalsidaasia (0,2 mg/kg kahden viikon välein) tai siirrettiin suoraan saamaan alfa-agalsidaasia (0,2 mg/kg kahden viikon välein). Koska kyseiset monikeskustutkimukset olivat tutkimusasetelmaltaan havainnoivia ja ne toteutettiin todellisessa kliinisessä ympäristössä, tulosten tulkintaa vaikeuttavat sekoittavat tekijät, kuten potilaiden valinta ja jakaminen hoitoryhmiin sekä saatavilla olevat parametrit eri keskuksissa ajan kuluessa. Fabryn taudin harvinaisuuden vuoksi havainnoivien tutkimusten populaatioissa oli päällekkäisyyttä, ja kummankin tutkimuksen hoitoryhmät olivat pieniä. Lisäksi suurin osa vaikeampaa tautimuotoa sairastavista potilaista, erityisesti miehistä, jatkoi tavanomaisella Fabrazyme-annoksella, kun taas hoito vaihdettiin useammin lievempää tautimuotoa sairastavilla potilailla ja naisilla. Ryhmien välisiä vertailuja on siksi tulkittava varovaisesti.

Tavanomaista Fabrazyme-annosta saaneiden ryhmässä ei todettu merkittäviä muutoksia sydämen, munuaisten tai neurologisten elinten toiminnassa eikä Fabryn tautiin liittyvissä oireissa. Myöskään pienempää Fabrazyme-annosta saaneiden ryhmässä ei havaittu merkittäviä muutoksia sydämen toiminnassa tai neurologisissa toiminnoissa. Pienempää annosta saaneilla havaittiin kuitenkin munuaisarvojen heikkenemistä glomerulusten laskennallisella suodatusnopeudella (eGFR) mitattuna ($p < 0,05$). eGFR-arvon vuosittainen pieneminen hidastui potilailla, jotka siirtyivät takaisin tavanomaiseen Fabrazyme-annokseen. Nämä tulokset ovat yhdenmukaiset Canadian Fabry Disease Initiative Registry -rekisterin kymmenen vuoden seurannan perusteella saadun näytön kanssa.

Havainnoivissa tutkimuksissa todettiin Fabryn tautiin liittyvien oireiden (kuten ruoansulatuskanavassa ilmenevän kivun ja ripulin) lisääntyminen potilailla, joiden beeta-agalsidaasiannosta oli pienennetty.

Lisäksi kauppaantulon jälkeen on saatu kokemusta potilaista, jotka aloittivat Fabrazyme-hoidon annoksella 1 mg/kg kahden viikon välein ja sen jälkeen saivat pienempää annosta pidemmän aikaa. Joillakin näistä potilaista raportoitiin spontaanisti joidenkin seuraavien oireiden lisääntymistä: kipu, parestesia ja ripuli sekä sydämeen, keskushermostoon ja munuaisiin liittyvät oireet. Nämä raportoidut oireet muistuttavat Fabryn taudin luonnollista kulkua.

Fabry Registry -tietokannasta tehtiin analyysi, joka koski klassista tautimuotoa sairastavia miespuolisia potilaita, jotka olivat saaneet Fabrazyme-hoitoa ja joilla oli pitkäkestoisesti IgG-vasta-aineita agalsidaasibeetalle. Ensimmäisen vaikean kliinisen tapahtuman ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli) oli pienen huipputitterin ryhmässä 43,98 (18,99; 86,66), keskisuuren huipputitterin ryhmässä 48,60 (32,03; 70,70) ja suuren huipputitterin ryhmässä 56,07 (30,65; 94,07) tuhatta henkilövuotta kohti. Nämä havaitut erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

Pediatriset potilaat

Yhteen avoimeen, pediatrialle potilaille tehtyyn tutkimukseen osallistui 16 Fabryn tautia sairastavaa 8–16-vuotiasta lapsipotilasta (14 poikaa, 2 tyttöä), joita hoidettiin vuoden ajan annoksella 1,0 mg/kg joka 2. viikko. GL-3 poistui vaskulaarisesta ihon pintaendoteelista kaikilta potilailta, joilla todettiin GL-3-kertymää tutkimuksen alussa. Kahdella tytöllä oli vain vähän GL-3-kertymää vaskulaarisessa ihon pintaendoteelissä tutkimuksen alussa, joten tämä johtopäätös pätee vain pojille.

Täydentävässä 5 vuotta kestäneessä avoimessa pediatriassa tutkimuksessa 31 poikaa, jotka olivat iältään 5–18-vuotiaita, satunnaistettiin ennen suurimpiin elimiin kohdistuvien kliinisten oireiden alkamista kahteen eri annosohjelmaan, joissa käytettiin pienennettyä agalsidaasibeeta-annosta 0,5 mg/kg joka 2. viikko tai 1,0 mg/kg joka 4. viikko. Näissä kahdessa ryhmässä saatiin samanlainen tulos. Ihon (pinnallisten) hiussuonten endoteelin GL-3-lukema oli pienentynyt nollaan tai pysynyt nollassa lähtötason jälkeen kaikissa mittauspisteissä 19 potilaalla 27:stä, jotka olivat tutkimuksessa mukana loppuun asti ilman annoksen suurentamista. Munuaisten biopsianäytteet otettiin 6 potilaalta tutkimuksen alussa ja 5 vuoden kuluttua: kaikilla munuaisten hiussuonten GL-3-lukema oli pienentynyt nollaan, mutta vaikutukset podosyyttien GL-3:een olivat hyvin vaihtelevia ja pienenivät 3 potilaalla. Kymmenellä (10) potilaalla täyttyi protokollan mukainen kriteeri annoksen suurentamiseksi, kahdella (2) annos suurennettiin suositusannokseen 1,0 mg/kg joka 2. viikko.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun agalsidaasibeetaa annettiin aikuisille laskimoon 0,3 mg, 1 mg ja 3 mg painokiloa kohti olevin kerta-annoksin, suureni pitoisuuspinta-ala (AUC) enemmän suhteessa annokseen, mikä johtui puhdistuman vähenemisestä joka puolestaan ilmeisesti liittyi puhdistuman kyllästymiseen. Eliminaation puoliintumisaika ei riippunut annoksesta, ja se vaihteli 45:n ja 100 minuutin välillä.

Kun agalsidaasibeetaa annettiin aikuisille laskimoon joka toinen viikko n. 300 minuutin kestoisena infuusiona annoksella 1 mg potilaan painokiloa kohti, keskimääräinen lääkepitoisuuden huippu plasmassa (C_{max}) vaihteli välillä 2000–3500 ng/ml, ja AUC_{inf} vaihteli välillä 370–780 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$. V_{ss} vaihteli välillä 8,3–40,8 l, plasman puhdistuma välillä 119–345 ml/min ja keskiarvoinen eliminaation puoliintumisaika välillä 80–120 minuuttia.

Proteiinina agalsidaasibeetan arvellaan hajoavan metabolisesti peptidihydrolyysin kautta. Siksi maksan toimintahäiriön ei oleteta vaikuttavan agalsidaasibeetan farmakokinetiikkaan kliinisesti merkitsevällä tavalla. Arvellaan, että agalsidaasibeeta eliminoituu munuaisten kautta vain vähäisessä määrässä.

Pediatriset potilaat

Fabrazyme-valmisteen farmakokinetiikkaa tutkittiin myös kahdessa pediatriassa tutkimuksessa. Yhdessä näistä tutkimuksista 15 lapsipotilasta, joiden farmakokineettiset tiedot olivat saatavilla, jotka olivat iältään 8,5–16-vuotiaita ja jotka painoivat 27,1–64,9 kg, saivat hoitoa annoksella 1,0 mg/kg joka 2. viikko. Tässä ryhmässä paino ei vaikuttanut agalsidaasibeetan puhdistumaan. Tutkimuksen alussa

puhdistuma (CL) oli 77 ml/min ja vakaan vaiheen jakautumistilavuus (Vss) 2,6 litraa. Puhdistuman puoliintumisaika oli 55 minuuttia. IgG-serokonversion jälkeen puhdistuma pieneni tasolle 35 ml/min, Vss suureni 5,4 litraan ja puoliintumisaika piteni 240 minuuttiin. Näiden serokonversion jälkeisten muutosten nettovaikutuksesta potilaan altistuminen kasvoi 2–3-kertaiseksi, kun asiaa arvioitiin AUC- ja $C_{\max}$ -arvojen perusteella. Odottamattomia lääketurvallisuusongelmia ei ilmaantunut potilaille, joiden altistuma lisääntyi serokonversion jälkeen.

Toisessa tutkimuksessa 30:tä iältään 5–18-vuotiaasta lapsipotilasta, joiden farmakokineettiset tiedot olivat saatavilla, hoidettiin kahden pienennetyn annosohjelman mukaan annoksilla 0,5 mg/kg joka 2. viikko ja 1,0 mg/kg joka 4. viikko. Puhdistuman (CL) keskiarvo oli 4,6 ja 2,3 ml/min/kg vastaavasti ja jakautumistilavuuden (Vss) keskiarvo oli 0,27 ja 0,22 l/kg vastaavasti ja eliminaation puoliintumisaajan keskiarvo oli 88 ja 107 minuuttia vastaavasti. IgG-serokonversion jälkeen puhdistumassa (CL) ei ollut selvää muutosta (+24 % ja +6 % vastaavasti), kun taas jakautumistilavuus (Vss) oli 1,8 ja 2,2 kertaa suurempi ja hyötytehoksi saatiin pieni vähennys $C_{\max}$ -arvossa (enimmillään -34 % ja -11 % vastaavasti) ja AUC-arvoon ei tullut muutoksia (-19 % ja -6 % vastaavasti).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliiniset tutkimustulokset, jotka perustuvat farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin ja kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksiin sekä alkion/sikiön toksisuustutkimuksiin, eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Muita laboratorioeläinten eri kehitysvaiheiden tutkimuksia ei ole tehty. Oletettavasti valmiste ei ole genotoksinen eikä karsinogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339)

Dinatriumfosfaattiheptahydraatti (E339)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samaan infuusioon.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Liuos ja käyttöön tarkoitettu laimennos

Mikrobiologisesta näkökulmasta lääkevalmiste tulisi käyttää heti. Jos lääkevalmistetta ei käytetä heti, sen säilytys ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen saatua liuosta ei saa säilyttää ja se tulee heti laimentaa edelleen; ainoastaan laimennosta voidaan säilyttää korkeintaan 24 tuntia lämpötilassa 2 °C–8 °C.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa 2 °C–8 °C:ssa.

Käyttövalmiiksi saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Fabrazyme 35 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Fabrazyme 35 mg toimitetaan läpinäkyvissä lasisissa 20 ml I-typin injektiopulloissa. Pullot on suljettu silikonipäällysteisillä butyylitulpilla ja alumiinisulkimilla, joissa on kääntämällä irrotettavat muovikorkit.

Pakkauskoot: 1, 5 tai 10 injektiopullon pakkaus.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Fabrazyme 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Fabrazyme 5 mg toimitetaan läpinäkyvissä lasisissa 5 ml I-typin injektiopulloissa. Pullot on suljettu silikonipäällysteisillä butyylitulpilla ja alumiinisulkimilla, joissa on kääntämällä irrotettavat muovikorkit.

Pakkauskoot: 1, 5 tai 10 injektiopullon pakkaus.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten liuotetaan injektionesteisiin käytettävään veteen, laimennetaan 0,9 % natriumkloridi-injektioliuoksella, jonka jälkeen se annetaan infuusiona laskimoon. Aseptista tekniikkaa on noudatettava.

Tarvittavien injektiopullojen määrä lasketaan potilaan painon perusteella ja injektiopullot otetaan jääkaapista, jotta ne lämpiävät huoneenlämpöiseksi (noin 30 minuuttia). Jokainen Fabrazyme-injektiopullo on vain kertakäyttöön.

Liuottaminen

Fabrazyme 35 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Jokainen 35 mg Fabrazyme-valmistetta sisältävä injektiopullo saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 7,2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Injektionesteisiin käytettävän veden lisäämistä jauheeseen voimakkaalla paineella ja vaahdon muodostumista on vältettävä, joten vesi on lisättävä tiipoittain injektiopullon sisäkylkeä pitkin, ei suoraan lyofilisaattiin. Injektiopulloa pyöritellään ja kallistellaan kevyesti. Injektiopulloa ei saa käännellä ylösalaisin, heilutella eikä ravistaa.

Fabrazyme 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Jokainen 5 mg Fabrazyme-valmistetta sisältävä injektiopullo saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 1,1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Injektionesteisiin käytettävän veden lisäämistä jauheeseen voimakkaalla paineella ja vaahdon muodostumista on vältettävä, joten vesi on lisättävä tiipoittain injektiopullon sisäkylkeä pitkin, ei suoraan lyofilisaattiin. Injektiopulloa pyöritellään ja kallistellaan kevyesti. Injektiopulloa ei saa käännellä ylösalaisin, heilutella eikä ravistaa.

Liuos sisältää 5 mg agalsidaasibeetaa millilitraa kohden ja se on kirkasta ja väritöntä. Liuoksen pH on noin 7,0. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen laimentamista hiukkasten ja värjäntymisen varalta. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä esiintyy hiukkasia tai jos se on värjäntynyt.

Liuottamisen jälkeen liuos on laimennettava heti proteiinihiukkasten muodostumisen ehkäisemiseksi.

Laimentaminen

Fabrazyme 35 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Ennen Fabrazyme-liuoksen lisäämistä potilaalle annettavaan infuusionesteeseen on suositeltavaa poistaa vastaava määrä 0,9 % natriumkloridi-injektioliuosta infuusiopussista.

Ilmatila poistetaan infuusiopussista ilman ja nesteen sekoittumisen välttämiseksi.

Ruiskuun vedetään hitaasti 7,0 ml (yhtä kuin 35 mg) lääkeaineliuosta jokaisesta injektiopullostas potilasannoksen edellyttämän kokonaistilavuuden saamiseksi. Suodatusneuloja ei saa käyttää, ja vaahdon muodostumista on vältettävä.

Liuos ruiskutetaan hitaasti suoraan 0,9 % natriumkloridi-injektioliuokseen (ei pussin ilmatilaan) niin, että infuusiopussin lopullinen lääkeainepitoisuus on välillä 0,05 mg/ml - 0,7 mg/ml. Tarvittava 0,9 % natriumkloridiliuoksen tilavuus määritetään potilasannoksen mukaan (tilavuus on 50–500 ml). Jos potilasannos on pienempi kuin 35 mg, tilavuus on kuitenkin vähintään 50 ml. Jos annos on 35–70 mg, tilavuus on vähintään 100 ml. Jos annos on 70–100 mg, tilavuus on vähintään 250 ml. Jos annos on yli 100 mg, tilavuus on 500 ml. Infuusiopussia käännettäessä tai puristellaan varovasti laimennoksen sekoittamiseksi. Infuusiopussia ei saa ravistella eikä heilutella voimakkaasti.

Fabrazyme 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Ennen Fabrazyme-liuoksen lisäämistä potilaalle annettavaan infuusionesteeseen on suositeltavaa poistaa vastaava määrä 0,9 % natriumkloridi-injektioliuosta infuusiopussista.

Ilmatila poistetaan infuusiopussista ilman ja nesteen sekoittumisen välttämiseksi.

Ruiskuun vedetään hitaasti 1,0 ml (yhtä kuin 5 mg) lääkeaineliuosta jokaisesta injektiopullostas potilasannoksen edellyttämän kokonaistilavuuden saamiseksi. Suodatusneuloja ei saa käyttää, ja vaahdon muodostumista on vältettävä.

Liuos ruiskutetaan hitaasti suoraan 0,9 % natriumkloridi-injektioliuokseen (ei pussin ilmatilaan) niin, että infuusiopussin lopullinen lääkeainepitoisuus on välillä 0,05 mg/ml - 0,7 mg/ml. Tarvittava 0,9 % natriumkloridiliuoksen tilavuus määritetään potilasannoksen mukaan (tilavuus on 50–500 ml). Jos potilasannos on pienempi kuin 35 mg, tilavuus on kuitenkin vähintään 50 ml. Jos annos on 35–70 mg, tilavuus on vähintään 100 ml. Jos annos on 70–100 mg, tilavuus on vähintään 250 ml. Jos annos on yli 100 mg, tilavuus on 500 ml. Infuusiopussia käännettäessä tai puristellaan varovasti laimennoksen sekoittamiseksi. Infuusiopussia ei saa ravistella eikä heilutella voimakkaasti.

Lääkevalmisteen anto

On suositeltavaa antaa laimennettu liuos letkussa olevan 0,2 µm matalaproteiinisidossuodattimen läpi, jolloin proteiinihiukkaset poistuvat, mutta agalsidaasibeeatin teho ei heikkene. Aluksi laskimoinfuusionopeus saa olla korkeintaan 0,25 mg/min (15 mg/tunti). Infuusionopeutta voidaan pienentää, jos potilaalla ilmenee infuusion liittyviä reaktioita.

Kun potilaan sietokyky tiedetään hyvin, kullakin seuraavalla infuusiokerralla infuusionopeutta voidaan lisätä 0,05–0,083 mg/min kerrallaan (3–5 mg/h kerrallaan). Klassista tautimuotoa sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa infuusionopeutta lisättiin vaihteittain, kunnes saavutettiin infuusion vähimmäiskesto eli 2 tuntia. Näin toimittiin, kun potilaalle oli hoidon alussa annettu 8 infuusiota nopeudella 0,25 mg/min (15 mg/h), hänellä ei ollut ilmennyt infuusion liittyviä reaktioita eikä infuusionopeutta ollut muutettu eikä infuusiota keskeytetty. Infuusion kestoa voitiin lyhentää edelleen 1,5 tuntiin, jos potilaalla ei ollut todettu uusia infuusion liittyviä reaktioita edeltävien 10 infuusion aikana eikä edeltävien 5 infuusion aikana ollut ilmoitettu vakavia haittatapahtumia. Aina kun infuusionopeutta lisättiin 0,083 mg/min (~5 mg/h) kerrallaan, tämä nopeus säilytettiin 3 peräkkäisen infuusion ajan. Tämän jälkeen infuusionopeutta lisättiin edelleen vain, jos potilaalla ei

ollut ilmennyt uusia infuusioon liittyviä reaktioita eikä infuusionopeutta ollut muutettu eikä infuusiota keskeytetty.

Jos potilaan paino on < 30 kg, infuusionopeus saa olla enintään 0,25 mg/min (15 mg/h).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Alankomaat

8. MYYNTELUVAN NUMEROT

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. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03. elokuuta 2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. heinäkuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite:

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite:

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen kuin Fabrazyme-hoito voidaan toteuttaa potilaiden kotona kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan tulee sopia toimivaltaisten kansallisten viranomaisten kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja

muodosta, mukaan lukien viestintävälineistä, jakelukanavista ja muista ohjelmaan liittyvistä näkökohdista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Fabrazyme on markkinoilla, kaikille lääkäreille, joiden voidaan olettaa tulevan määräämään Fabrazyme-valmistetta, on toimitettu seuraava tietopaketti, joka sisältää terveydenhuollon ammattilaisille sekä potilaille ja heidän hoitajilleen tarkoitetut oppaat:

Terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu koulutusmateriaali:

Terveydenhuollon ammattilaisille suunnatuissa koulutusmateriaaleissa on seuraavat osat:

- terveydenhuollon ammattilaisen opas
- valmisteyhteenveto.

Terveydenhuollon ammattilaisen opas:

Yliherkkyyssreaktioiden ja lääkitysvirheiden riskin minimoimiseksi koti-infuusioidossa terveydenhuollon ammattilaisen opas sisältää tärkeää turvallisuustietoa terveydenhuollon ammattilaisille (jotka määräävät ja/tai antavat Fabrazyme-valmistetta) Fabrazyme-koti-infuusiohoitoa saavien potilaiden hoidon tueksi:

Tietoa Fabrazyme-valmistetta määrääville terveydenhuollon ammattilaisille:

- tietoa Fabrazyme-valmisteen kotikäyttöön mahdollisesti liittyvästä lääkitysvirheiden riskistä
- koti-infuusioidon soveltuvuusstandardit
- lokikirjan käyttö
- tieto, että potilaille suunnattu materiaali on annettava kaikille Fabrazyme-koti-infuusiohoitoa saaville potilaille.

Tietoa Fabrazyme-valmistetta antaville terveydenhuollon ammattilaisille:

- tietoa Fabrazyme-valmisteen kotikäyttöön mahdollisesti liittyvästä lääkitysvirheiden riskistä, painopisteenä kotikäyttöön mahdollisesti liittyvien lääkitysvirheiden estämiseksi tarvittavat toimet
- tietoa yliherkkyyssreaktioiden riskistä, mukaan lukien yliherkkyyden merkit ja oireet sekä suositellut toimet oireiden ilmetessä
- lokikirjan käyttö
- tietoa Fabrazyme-infusion käyttövalmiiksi valmistamisesta ja antamisesta
- koulutusta Fabrazyme-infusion käyttövalmiiksi valmistamiseen ja antamiseen (potilaille, joiden on tarkoitus antaa lääkevalmiste itse itselleen)
- tieto, että potilaille suunnattu materiaali on annettava kaikille Fabrazyme-koti-infuusiohoitoa saaville potilaille.

Potilaille suunnattu koulutusmateriaali:

Potilaille suunnatuissa koulutusmateriaaleissa on seuraavat osat:

- potilasopas
- pakkausseloste.

Potilasopas:

Potilasopas sisältää seuraavat tiedot:

- tietoa yliherkkyyssreaktioiden riskistä, mukaan lukien yliherkkyyden merkit ja oireet sekä suositellut toimet oireiden ilmetessä
- lokikirjan käyttö
- selkeät vaihe vaiheelta etenevät ohjeet valmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta ja antamisesta (koskee vain potilaita, jotka antavat lääkevalmisteen itse itselleen).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS (1 INJEKTIOPULLO, 5 INJEKTIOPULLOA, 10 INJEKTIOPULLOA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fabrazyme 35 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
agalsidaasibeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen Fabrazyme-injektiopullo sisältää nimellisarvolta 35 mg agalsidaasibeetaa. Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen jokainen Fabrazyme-injektiopullo sisältää 5 mg/ml (35 mg / 7 ml) agalsidaasibeetaa, kun siihen on sekoitettu 7,2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

mannitoli (E421)
natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339)
dinatriumfosfaattiheptahydraatti (E339)
Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektio­pullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
5 injektio­pulloa kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
10 injektio­pulloa kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa 2 °C – 8 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/188/001 1 injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
EU/1/01/188/002 5 injektiopulloa kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
EU/1/01/188/003 10 injektiopulloa kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Fabrazyme 35 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Fabrazyme 35 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
agalsidaasibeeta
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa 2 °C – 8 °C.

ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS (1 INJEKTIOPULLO, 5 INJEKTIOPULLOA, 10 INJEKTIOPULLOA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fabrazyme 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
agalsidaasibeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen Fabrazyme-injektiopullo sisältää nimellisarvolta 5 mg agalsidaasibeetaa. Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen jokainen Fabrazyme-injektiopullo sisältää 5 mg/ml agalsidaasibeetaa, kun siihen on sekoitettu 1,1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

mannitoli (E421)
natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339)
dinatriumfosfaattiheptahydraatti (E339)
Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injeksiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
5 injeksiopulloa kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
10 injeksiopulloa kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa 2 °C – 8 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/188/004 1 injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
EU/1/01/188/005 5 injektiopulloa kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
EU/1/01/188/006 10 injektiopulloa kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Fabrazyme 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Fabrazyme 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
agalsidaasibeeta
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa 2 °C – 8 °C

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Fabrazyme 35 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos agalsidaasibeeta

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Fabrazyme on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Fabrazyme-valmistetta
3. Miten Fabrazyme-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Fabrazyme-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Fabrazyme on ja mihin sitä käytetään

Fabrazyme sisältää vaikuttavana aineena agalsidaasibeetaa ja sitä käytetään entsyymikorvaushoitoon Fabryn taudissa. Tässä taudissa α -galaktosidaasi-nimisen entsyymin toimintaa ei ole lainkaan tai se on tavallista heikompaa. Jos sinulla on Fabryn tauti, rasva-aine nimeltä globotriaosyyleramidi (GL-3) ei poistu elimistösi soluista. Silloin GL-3-ainetta alkaa kertyä eri elintesi verisuoniseiniin.

Fabrazyme-hoitoa käytetään pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon potilaille, joilla on todettu Fabryn tauti.

Fabrazyme-hoitoa käytetään aikuisten ja yli 8-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Fabrazyme-valmistetta

Älä käytä Fabrazyme-valmistetta

- jos olet allerginen agalsidaasibeetalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Fabrazyme-valmistetta.

Jos sinua hoidetaan Fabrazyme-valmisteella, voit saada infuusioon liittyviä reaktioita. Infuusioon liittyvä reaktio on mikä tahansa haittavaikutus, joka esiintyy infuusion tai infuusiopäivän aikana (ks. kohta 4). Jos saat tällaisen reaktion, sinun on **heti kerrottava siitä lääkärillesi**. Saatat tarvita lisälääkitystä tällaisten allergisten reaktioiden ehkäisemiseksi.

Lapset ja nuoret

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 0–4-vuotiaille lapsille. Fabrazyme-hoidon riskejä ja hyötyjä ei ole osoitettu 5–7-vuotiaille lapsille ja siksi tälle ikäryhmälle ei voida suositella mitään annosta.

Muut lääkevalmisteet ja Fabrazyme

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos käytät lääkettä, joka sisältää klorokiiniä, amiodaronia, benokiiniä tai gentamysiiniä, koska niihin liittyy agalsidaasibeetaentsyymien toiminnan heikkenemisen teoreettinen riski.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Fabrazyme-hoidon käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoa. Varmuuden vuoksi Fabrazyme-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana. Fabrazyme erittyy äidinmaitoon. Keskustele lääkärin kanssa imettämiseen liittyvistä riskeistä ja hyödyistä verrattuna Fabrazyme-hoidon jatkamiseen. Fabrazyme-hoidon vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tehty tutkimuksia.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos sinulla on heitehuimausta, väsymystä, kiertohuimausta tai pyörrytystä Fabrazyme-hoidon annon aikana tai heti sen jälkeen (katso kohta 4). Keskustele ensin lääkärin kanssa.

Fabrazyme sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Fabrazyme-valmistetta käytetään

Fabrazyme annetaan tiputuksena (infuusiona) laskimoon. Lääke toimitetaan kuiva-aineena, joka sekoitetaan steriiliin veteen ennen sen antamista (katso kohta Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattihenkilöille tämän selosteen lopussa).

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Fabrazyme-valmistetta saa käyttää vain sellaisen lääkärin valvonnassa, joka on perehtynyt Fabryn taudin hoitoon. Lääkärisi voi suositella, että hoito tehdään kotona, jos täytät tietyt kriteerit. Kysy lääkäriltä, jos haluat hoidon tapahtuvan kotona.

Suosittelun Fabrazyme-annos aikuisille on 1 mg painokiloa kohti joka toinen viikko. Munuaissairautta sairastavien potilaiden annostelua ei tarvitse muuttaa.

Käyttö lapsille ja nuorille

Suosittelun Fabrazyme-annos 8–16-vuotiaille lapsille ja nuorille on 1 mg painokiloa kohti joka toinen viikko. Munuaissairautta sairastavien potilaiden annostelua ei tarvitse muuttaa.

Jos käytät enemmän Fabrazyme-valmistetta kuin sinun pitäisi

Hoitoon käytettävä maksimiannos 3 mg painokiloa kohti on osoitettu turvalliseksi.

Jos unohdat käyttää Fabrazyme-valmistetta

Jos sinulta on jäänyt Fabrazyme-infuusiokerta väliin, ota yhteys lääkäriisi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia havaittiin potilailla pääasiassa lääkkeen annon aikana tai pian sen jälkeen ("infuusioon liittyvät reaktiot"). Vakavia, hengenvaarallisia allergisia reaktioita ("anafylaktoideja reaktioita") on raportoitu joidenkin potilaiden kohdalla. Jos havaitset vakavia haittavaikutuksia, **kerro niistä lääkärille välittömästi**.

Hyvin yleisiin haittavaikutuksiin (jotka vaikuttavat useampaan kuin yhteen kymmenestä potilaasta) kuuluvat vilunväristykset, kuumeilu, kylmyyden tunne, pahoinvointi, oksentelu, päänsärky ja epätavalliset ihon tuntemukset, kuten polttelu ja kihelmöinti. Lääkärisi voi pienentää infuusion annostusta tai määrätä muuta lääkitystä estämään näitä reaktioita.

Muut haittavaikutukset:

Yleinen (voi olla jopa 1 potilaalla 10:stä):

- | | | |
|--|------------------------------------|---------------------------------|
| • rintakipu | • uneliaisuus | • väsymys |
| • hengitysvaikeudet | • sydämen sykkeen nopeutuminen | • punoitus |
| • kalpeus | • vatsakipu | • kipu |
| • kutina | • selkäkipu | • kurkun kireys |
| • epänormaali kyynelten erittyminen | • ihottuma | • heitehuimaus |
| • heikkouden tunne | • sydämen sykkeen hidastuminen | • sydämentykytykset |
| • korvien soiminen | • yleinen uupumus | • lisääntynyt kipuherkkyys |
| • nenän tukkoisuus | • pyörrytys | • polttava tunne |
| • ripuli | • yskä | • hengityksen vinkuminen |
| • punoitus | • epämukava tunne ylävatsassa | • nokkosihottuma |
| • lihaskipu | • kasvojen turpoaminen | • raajakivut |
| • verenpaineen nousu | • nivelkipu | • nenän ja nielun tulehdus |
| • kasvojen tai kurkun äkillinen turvotus | • verenpaineen lasku | • kuumat aallot |
| • raajojen turvotus | • epämukava tunne rinnassa | • kuumuuden tunne |
| • huimaus | • kasvojen turvotus | • lämmön nousu |
| • epämukava tunne vatsassa | • hengitysvaikeuksien pahentuminen | • suun aistimisen heikentyminen |
| • lihaskouristukset | • lihaskireys | • luuston ja lihasten jäykkyys |

Melko harvinainen (voi olla jopa 1 potilaalla 100:sta):

- | | | |
|----------------------------------|--|--|
| • vapina | • silmien kutina | • hidas syke johtumishäiriöiden vuoksi |
| • silmien punoitus | • korvien turvotus | • lisääntynyt kipuherkkyys |
| • korvakipu | • keuhkoputkien seinämien kouristukset | • ylempien hengitysteiden ahtautuminen |
| • kurkkukipu | • vuotava nenä | • punertava ihottuma |
| • hengityksen nopeutuminen | • närästys | • ihon värimuutos (sinipunertavan laikullinen) |
| • kutiava ihottuma | • epämukava tunne iholla | • kylmyyden tunne raajoissa |
| • kuumuuden ja kylmyyden tunteet | • luuston ja lihasten kivut | • veren hyytyminen infuusiokohdassa |
| • nielemisvaikeudet | • nuha | • ihon värimuutos |
| • infuusiokohdan kipu | • influenssan kaltainen sairaus | • turvotus |
| • infuusiokohdan reaktio | • pahoinvointi | |

Yleisyys tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| • veren happitaso laskenut | • vakava verisuonitulehdus |
|----------------------------|----------------------------|

Joillakin potilailla, joita aluksi hoidettiin suositellulla annoksella ja joiden annos pienennettiin myöhemmin pitkäksi ajanjaksoksi, raportoitiin olleen useammin joitakin Fabryn taudin oireita.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Fabrazyme-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ‘EXP’ jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot

Säilytä jääkaapissa 2 °C – 8 °C.

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos

Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen saatua liuosta ei saa säilyttää ja se tulee heti laimentaa edelleen. Laimennettua liuosta voidaan säilyttää korkeintaan 24 tuntia lämpötilassa 2 °C – 8 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Fabrazyme sisältää

- Vaikuttava aine on agalsidaasibeeta. Yksi injektionpullo sisältää 35 mg. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 5 mg agalsidaasibeetaa millilitraa kohti.
- Muut aineet ovat
 - mannitoli (E421)
 - natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339)
 - dinatriumfosfaattiheptahydraatti (E339).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Fabrazyme toimitetaan valkoisena tai luonnonvalkoisena kuiva-ainepölvä. Liuottamisen jälkeen saatu liuos on kirkas ja väritön eikä siinä ole vieraita aineita. Tämä liuos on laimennettava edelleen. Pakkauskoot: pakkaus, jossa on 1, 5 tai 10 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Alankomaat

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tietolähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulla <http://www.ema.europa.eu>. Tässä sivustossa on myös linkkejä muihin sivustoihin, joissa kerrotaan harvinaisista sairauksista ja niiden hoidosta.

-

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattihenkilöille:

Käyttöohje: liuottaminen, laimentaminen ja annostus

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten liuotetaan injektionesteisiin käytettävään veteen ja laimennetaan 0,9 % natriumkloridi-injektioliuoksella. Valmis infuusio annetaan laskimoon.

Mikrobiologisesta näkökulmasta tuote tulisi käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, säilytys ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen saatua liuosta ei saa säilyttää, ja se tulee heti laimentaa edelleen; ainoastaan laimennosta voidaan säilyttää korkeintaan 24 tuntia lämpötilassa 2 °C – 8 °C.

Noudata aseptista tekniikkaa

1. Tarvittavien injektioipullojen määrä lasketaan potilaan painon perusteella ja injektioipullot otetaan jääkaapista, jotta ne lämpiävät huoneenlämpöiseksi (noin 30 minuuttia). Jokainen Fabrazyme-injektioipullo on vain kertakäyttöön.

Liuottaminen

2. Jokainen 35 mg Fabrazyme-valmistetta sisältävä injektioipullo saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 7,2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Injektionesteisiin käytettävän veden lisäämistä jauheeseen voimakkaalla paineella ja vaahdon muodostumista on vältettävä, joten vesi on lisättävä tiipoittain injektioipullon sisäkylkeä pitkin, ei suoraan lyofilisaattiin. Injektioipulloa pyöritellään ja kallistellaan kevyesti. Injektioipulloa ei saa käännellä ylösalaisin, heilutella eikä ravistaa.
3. Liuos sisältää 5 mg agalsidaasibeetaa millilitraa kohden ja se on kirkasta ja väritöntä. Liuoksen pH on noin 7,0. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen laimentamista hiukkasten ja värjäytymisen varalta. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä esiintyy hiukkasia tai jos se on värjäytynyt.
4. Liuottamisen jälkeen liuos on laimennettava heti proteiinihiukkasten muodostumisen ehkäisemiseksi.
5. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Laimentaminen

6. Ennen Fabrazyme-liuoksen lisäämistä potilaalle annettavaan infuusionesteeseen, on suositeltavaa poistaa vastaava määrä 0,9 % natriumkloridi-injektioliuosta infuusiopussista.
7. Ilmatila poistetaan infuusiopussista ilman ja nesteen sekoittumisen välttämiseksi.
8. Ruiskuun vedetään hitaasti 7,0 ml (yhtä kuin 35 mg) lääkeaineliuosta jokaisesta injektiopullostas potilasannoksen edellyttämän kokonaistilavuuden saamiseksi. Suodatusneuloja ei saa käyttää, ja vaahdon muodostumista on vältettävä.
9. Liuos ruiskutetaan hitaasti suoraan 0,9 % natriumkloridi-injektioliuokseen (ei pussin ilmatilaan) niin, että infuusiopussin lopullinen lääkeainepitoisuus on välillä 0,05 mg/ml - 0,7 mg/ml. Tarvittava 0,9 % natriumkloridiliuoksen tilavuus määritetään potilasannoksen mukaan (tilavuus on 50–500 ml). Jos potilasannos on pienempi kuin 35 mg, tilavuus on kuitenkin vähintään 50 ml. Jos annos on 35–70 mg, tilavuus on vähintään 100 ml. Jos annos on 70–100 mg, tilavuus on vähintään 250 ml. Jos annos on yli 100 mg, tilavuus on 500 ml. Infuusiopussia käännettäessä tai puristellaan varovasti laimennoksen sekoittamiseksi. Infuusiopussia ei saa ravistella eikä heilutella voimakkaasti.

Lääkevalmisteen anto

10. On suositeltavaa antaa laimennettu liuos letkussa olevan 0,2 µm matalaproteiinisidossuodattimen läpi, jolloin proteiinihiukkaset poistuvat, mutta agalsidaasibetan teho ei heikkene. Aluksi laskimoinfuusionopeus saa olla korkeintaan 0,25 mg/min (15 mg/tunti). Infuusionopeutta voidaan pienentää, jos potilaalla ilmenee infuusioon liittyviä reaktioita.

Kun potilaan sietokyky tiedetään hyvin, kullakin seuraavalla infuusiokerralla infuusionopeutta voidaan lisätä 0,05–0,083 mg/min kerrallaan (3–5 mg/h kerrallaan). Klassista tautimuotoa sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa infuusionopeutta lisättiin vaihteittain, kunnes saavutettiin infuusion vähimmäiskesto eli 2 tuntia. Näin toimittiin, kun potilaalle oli hoidon alussa annettu 8 infuusiota nopeudella 0,25 mg/min (15 mg/h), hänellä ei ollut ilmennyt infuusioon liittyviä reaktioita eikä infuusionopeutta ollut muutettu eikä infuusiota keskeytetty. Infuusion kestoa voitiin lyhentää edelleen 1,5 tuntiin, jos potilaalla ei ollut todettu uusia infuusioon liittyviä reaktioita edeltävien 10 infuusion aikana eikä edeltävien 5 infuusion aikana ollut ilmoitettu vakavia haittatapahtumia. Aina kun infuusionopeutta lisättiin 0,083 mg/min (~5 mg/h) kerrallaan, tämä nopeus säilytettiin 3 peräkkäisen infuusion ajan. Tämän jälkeen infuusionopeutta lisättiin edelleen vain, jos potilaalla ei ollut ilmennyt uusia infuusioon liittyviä reaktioita eikä infuusionopeutta ollut muutettu eikä infuusiota keskeytetty.

Jos potilaan paino on < 30 kg, infuusionopeus saa olla enintään 0,25 mg/min (15 mg/h).

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Fabrazyme 5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos agalsidaasibeeta

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Fabrazyme on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Fabrazyme-valmistetta
3. Miten Fabrazyme-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Fabrazyme-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Fabrazyme on ja mihin sitä käytetään

Fabrazyme sisältää vaikuttavana aineena agalsidaasibeetaa ja sitä käytetään entsyymikorvaushoitoon Fabryn taudissa. Tässä taudissa α -galaktosidaasi-nimisen entsyymin toimintaa ei ole lainkaan tai se on tavallista heikompaa. Jos sinulla on Fabryn tauti, rasva-aine nimeltä globotriaosyyleramidi (GL-3) ei poistu elimistösi soluista. Silloin GL-3-ainetta alkaa kertyä eri elintesi verisuoniseiniin.

Fabrazyme-hoitoa käytetään pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon potilaille, joilla on todettu Fabryn tauti.

Fabrazyme-hoitoa käytetään aikuisten ja yli 8-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Fabrazyme-valmistetta

Älä käytä Fabrazyme-valmistetta

- jos olet allerginen agalsidaasibeetalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Fabrazyme-valmistetta.

Jos sinua hoidetaan Fabrazyme-valmisteella, voit saada infuusioon liittyviä reaktioita. Infuusioon liittyvä reaktio on mikä tahansa haittavaikutus, joka esiintyy infuusion tai infuusiopäivän aikana (ks. kohta 4). Jos saat tällaisen reaktion, sinun on **heti kerrottava siitä lääkärillesi**. Saatat tarvita lisälääkitystä tällaisten allergisten reaktioiden ehkäisemiseksi.

Lapset ja nuoret

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 0–4-vuotiaille lapsille. Fabrazyme-hoidon riskejä ja hyötyjä ei ole osoitettu 5–7-vuotiaille lapsille ja siksi tälle ikäryhmälle ei voida suositella mitään annosta.

Muut lääkevalmisteet ja Fabrazyme

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos käytät lääkettä, joka sisältää klorokiiniä, amiodaronia, benokiiniä tai gentamysiiniä, koska niihin liittyy agalsidaasibeetaentsyymien toiminnan heikkenemisen teoreettinen riski.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Fabrazyme-hoidon käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoa. Varmuuden vuoksi Fabrazyme-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana. Fabrazyme erittyy äidinmaitoon. Keskustele lääkärin kanssa imettämiseen liittyvistä riskeistä ja hyödyistä verrattuna Fabrazyme-hoidon jatkamiseen. Fabrazyme-hoidon vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tehty tutkimuksia.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos sinulla on heitehuimausta, väsymystä, kiertohuimausta tai pyörrytystä Fabrazyme-hoidon annon aikana tai heti sen jälkeen (katso kohta 4). Keskustele ensin lääkärin kanssa.

Fabrazyme sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Fabrazyme-valmistetta käytetään

Fabrazyme annetaan tiputuksena (infuusiona) laskimoon. Lääke toimitetaan kuiva-aineena, joka sekoitetaan steriiliin veteen ennen sen antamista (katso kohta Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattihenkilöille tämän selosteen lopussa).

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Fabrazyme-valmistetta saa käyttää vain sellaisen lääkärin valvonnassa, joka on perehtynyt Fabryn taudin hoitoon. Lääkärisi voi suositella, että hoito tehdään kotona, jos täytät tietyt kriteerit. Kysy lääkäriltä, jos haluat hoidon tapahtuvan kotona.

Suosittelun Fabrazyme-annos aikuisille on 1 mg painokiloa kohti joka toinen viikko. Munuaissairautta sairastavien potilaiden annostelua ei tarvitse muuttaa.

Käyttö lapsille ja nuorille

Suosittelun Fabrazyme-annos 8–16-vuotiaille lapsille ja nuorille on 1 mg painokiloa kohti joka toinen viikko. Munuaissairautta sairastavien potilaiden annostelua ei tarvitse muuttaa.

Jos käytät enemmän Fabrazyme-valmistetta kuin sinun pitäisi

Hoitoon käytettävä maksimiannos 3 mg painokiloa kohti on osoitettu turvalliseksi.

Jos unohdat käyttää Fabrazyme-valmistetta

Jos sinulta on jäänyt Fabrazyme-infuusiokerta väliin, ota yhteys lääkäriisi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia havaittiin potilailla pääasiassa lääkkeen annon aikana tai pian sen jälkeen (”infuusioon liittyvät reaktiot”). Vakavia, hengenvaarallisia allergisia reaktioita (”anafylaktoideja reaktioita”) on raportoitu joidenkin potilaiden kohdalla. Jos havaitset vakavia haittavaikutuksia, **kerro niistä lääkärille välittömästi**.

Hyvin yleisiin haittavaikutuksiin (jotka vaikuttavat useampaan kuin yhteen kymmenestä potilaasta) kuuluvat vilunväristykset, kuumeilu, kylmyyden tunne, pahoinvointi, oksentelu, päänsärky ja epätavalliset ihon tuntemukset, kuten polttelu ja kihelmöinti. Lääkärisi voi pienentää infuusion annostusta tai määrätä muuta lääkitystä estämään näitä reaktioita.

Muut haittavaikutukset:

Yleinen (voi olla jopa 1 potilaalla 10:stä):

- | | | |
|--|------------------------------------|---------------------------------|
| • rintakipu | • uneliaisuus | • väsymys |
| • hengitysvaikeudet | • sydämen sykkeen nopeutuminen | • punoitus |
| • kalpeus | • vatsakipu | • kipu |
| • kutina | • selkäkipu | • kurkun kireys |
| • epänormaali kyynelten erittyminen | • ihottuma | • heitehuimaus |
| • heikkouden tunne | • sydämen sykkeen hidastuminen | • sydämentykytykset |
| • korvien soiminen | • yleinen uupumus | • lisääntynyt kipuherkkyys |
| • nenän tukkoisuus | • pyörrytys | • polttava tunne |
| • ripuli | • yskä | • hengityksen vinkuminen |
| • punoitus | • epämukava tunne ylävatsassa | • nokkosihottuma |
| • lihaskipu | • kasvojen turpoaminen | • raajakivut |
| • verenpaineen nousu | • nivelkipu | • nenän ja nielun tulehdus |
| • kasvojen tai kurkun äkillinen turvotus | • verenpaineen lasku | • kuumat aallot |
| • raajojen turvotus | • epämukava tunne rinnassa | • kuumuuden tunne |
| • huimaus | • kasvojen turvotus | • lämmön nousu |
| • epämukava tunne vatsassa | • hengitysvaikeuksien pahentuminen | • suun aistimisen heikentyminen |
| • lihaskouristukset | • lihaskireys | • luuston ja lihasten jäykkyys |

Melko harvinainen (voi olla jopa 1 potilaalla 100:sta):

- | | | |
|----------------------------------|--|--|
| • vapina | • silmien kutina | • hidas syke johtumishäiriöiden vuoksi |
| • silmien punoitus | • korvien turvotus | • lisääntynyt kipuherkkyys |
| • korvakipu | • keuhkoputkien seinämien kouristukset | • ylempien hengitysteiden ahtautuminen |
| • kurkkukipu | • vuotava nenä | • punertava ihottuma |
| • hengityksen nopeutuminen | • närästys | • ihon värimuutos (sinipunertavan laikullinen) |
| • kutiava ihottuma | • epämukava tunne iholla | • kylmyyden tunne raajoissa |
| • kuumuuden ja kylmyyden tunteet | • luuston ja lihasten kivut | • veren hyytyminen infuusiokohdassa |
| • nielemisvaikeudet | • nuha | • ihon värimuutos |
| • infuusiokohdan kipu | • influenssan kaltainen sairaus | • turvotus |
| • infuusiokohdan reaktio | • pahoinvointi | |

Yleisyys tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| • veren happitaso laskenut | • vakava verisuonitulehdus |
|----------------------------|----------------------------|

Joillakin potilailla, joita aluksi hoidettiin suositellulla annoksella ja joiden annos pienennettiin myöhemmin pitkäksi ajanjaksoksi, raportoitiin olleen useammin joitakin Fabryn taudin oireita.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Fabrazyme-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ‘EXP’ jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot

Säilytä jääkaapissa 2 °C – 8 °C.

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos

Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen saatua liuosta ei saa säilyttää ja se tulee heti laimentaa edelleen. Laimennettua liuosta voidaan säilyttää korkeintaan 24 tuntia lämpötilassa 2 °C – 8 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Fabrazyme sisältää

- Vaikuttava aine on agalsidaasibeeta. Yksi injektiopullo sisältää 5 mg. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 5 mg agalsidaasibeetaa millilitraa kohti.
- Muut aineet ovat
 - mannitoli (E421)
 - natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339)
 - dinatriumfosfaattiheptahydraatti (E339).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Fabrazyme toimitetaan valkoisena tai luonnonvalkoisena kuiva-ainepölvä. Liuottamisen jälkeen saatu liuos on kirkas ja väritön eikä siinä ole vieraita aineita. Tämä liuos on laimennettava edelleen. Pakkauskoot: pakkaus, jossa on 1, 5 tai 10 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Alankomaat

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: +800536389

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tietolähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulla <http://www.ema.europa.eu>. Tässä sivustossa on myös linkkejä muihin sivustoihin, joissa kerrotaan harvinaisista sairauksista ja niiden hoidosta.

-

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattihenkilöille:

Käyttöohje: liuottaminen, laimentaminen ja annostus

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten liuotetaan injektionesteisiin käytettävään veteen ja laimennetaan 0,9 % natriumkloridi-injektioliuoksella. Valmis infuusio annetaan laskimoon.

Mikrobiologisesta näkökulmasta tuote tulisi käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, säilytys ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen saatua liuosta ei saa säilyttää, ja se tulee heti laimentaa edelleen; ainoastaan laimennosta voidaan säilyttää korkeintaan 24 tuntia lämpötilassa 2 °C–8 °C.

Noudata aseptista tekniikkaa

1. Tarvittavien injektiopullojen määrä lasketaan potilaan painon perusteella ja injektiopullot otetaan jääkaapista, jotta ne lämpiävät huoneenlämpöiseksi (noin 30 minuuttia). Jokainen Fabrazyme-injektiopullo on vain kertakäyttöön.

Liuottaminen

2. Jokainen 5 mg Fabrazyme-valmistetta sisältävä injektiopullo saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 1,1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Injektionesteisiin käytettävän veden lisäämistä jauheeseen voimakkaalla paineella ja vaahdon muodostumista on vältettävä, joten vesi on lisättävä tiipoittain injektiopullon sisäkylkeä pitkin, ei suoraan lyofilisaattiin. Injektiopulloa pyöritellään ja kallistellaan kevyesti. Injektiopulloa ei saa käännellä ylösalaisin, heilutella eikä ravistaa.
3. Liuos sisältää 5 mg agalsidaasibeetaa millilitraa kohden ja se on kirkasta ja väritöntä. Liuoksen pH on noin 7,0. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen laimentamista hiukkasten ja värjäytymisen varalta. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä esiintyy hiukkasia tai jos se on värjäytynyt.
4. Liuottamisen jälkeen liuos on laimennettava heti proteiinihiukkasten muodostumisen ehkäisemiseksi.
5. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Laimentaminen

6. Ennen Fabrazyme-liuoksen lisäämistä potilaalle annettavaan infuusionesteeseen, on suositeltavaa poistaa vastaava määrä 0,9 % natriumkloridi-injektioliuosta infuusiopussista.
7. Ilmatila poistetaan infuusiopussista ilman ja nesteen sekoittumisen välttämiseksi.
8. Ruiskuun vedetään hitaasti 1,0 ml (yhtä kuin 5 mg) lääkeaineliuosta jokaisesta injektiopullosta potilasannoksen edellyttämän kokonaistilavuuden saamiseksi. Suodatusneuloja ei saa käyttää, ja vaahdon muodostumista on vältettävä.
9. Liuos ruiskutetaan hitaasti suoraan 0,9 % natriumkloridi-injektioliuokseen (ei pussin ilmatilaan) niin, että infuusiopussin lopullinen lääkeainepitoisuus on välillä 0,05 mg/ml - 0,7 mg/ml. Tarvittava 0,9 % natriumkloridiliuoksen tilavuus määritetään potilasannoksen mukaan (tilavuus on 50–500 ml). Jos potilasannos on pienempi kuin 35 mg, tilavuus on kuitenkin vähintään 50 ml. Jos annos on 35–70 mg, tilavuus on vähintään 100 ml. Jos annos on 70–100 mg, tilavuus on vähintään 250 ml. Jos annos on yli 100 mg, tilavuus on 500 ml. Infuusiopussia käännettäessä tai puristellaan varovasti laimennoksen sekoittamiseksi. Infuusiopussia ei saa ravistella eikä heilutella voimakkaasti.

Lääkevalmisteen anto

10. On suositeltavaa antaa laimennettu liuos letkussa olevan 0,2 µm matalaproteiinisidossuodattimen läpi, jolloin proteiinihiukkaset poistuvat, mutta agalsidaasibeetan teho ei heikkene. Aluksi laskimoinfuusionopeus saa olla korkeintaan 0,25 mg/min (15 mg/tunti). Infuusionopeutta voidaan pienentää, jos potilaalla ilmenee infuusioon liittyviä reaktioita.

Kun potilaan sietokyky tiedetään hyvin, kullakin seuraavalla infuusiokerralla infuusionopeutta voidaan lisätä 0,05–0,083 mg/min kerrallaan (3–5 mg/h kerrallaan). Klassista tautimuotoa sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa infuusionopeutta lisättiin vaihteittain, kunnes saavutettiin infuusion vähimmäiskesto eli 2 tuntia. Näin toimittiin, kun potilaalle oli hoidon alussa annettu 8 infuusiota nopeudella 0,25 mg/min (15 mg/h), hänellä ei ollut ilmennyt infuusioon liittyviä reaktioita eikä infuusionopeutta ollut muutettu eikä infuusiota keskeytetty. Infuusion kestoa voitiin lyhentää edelleen 1,5 tuntiin, jos potilaalla ei ollut todettu uusia infuusioon liittyviä reaktioita edeltävien 10 infuusion aikana eikä edeltävien 5 infuusion aikana ollut ilmoitettu vakavia haittatapahtumia. Aina kun infuusionopeutta lisättiin 0,083 mg/min (~5 mg/h) kerrallaan, tämä nopeus säilytettiin 3 peräkkäisen infuusion ajan. Tämän jälkeen infuusionopeutta lisättiin edelleen vain, jos potilaalla ei ollut ilmennyt uusia infuusioon liittyviä reaktioita eikä infuusionopeutta ollut muutettu eikä infuusiota keskeytetty.

Jos potilaan paino on < 30 kg, infuusionopeus saa olla enintään 0,25 mg/min (15 mg/h).