

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fabrazyme 35 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Fabrazyme 5 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fabrazyme 35 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica lijeka Fabrazyme sadrži nominalnu vrijednost od 35 mg agalzidaze beta. Nakon rekonstitucije sa 7,2 ml vode za injekcije jedna bočica lijeka Fabrazyme sadrži 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalzidaze beta. Rekonstituirana otopina mora se dodatno razrijediti (vidjeti dio 6.6).

Fabrazyme 5 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica lijeka Fabrazyme sadrži nominalnu vrijednost od 5 mg agalzidaze beta. Nakon rekonstitucije sa 1,1 ml vode za injekcije jedna bočica lijeka Fabrazyme sadrži 5 mg/ml agalzidaze beta. Rekonstituirana otopina mora se dodatno razrijediti (vidjeti dio 6.6).

Agalzidaza beta je rekombinantni oblik ljudske α -galaktozidaze A, a proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNA na staničnoj kulturi sisavaca, odnosno jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO). Niz aminokiselina rekombinantnog oblika, kao i niz nukleotida koji ga kodira, potpuno su jednaki prirodnom obliku α -galaktozidaze A.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
Bijeli do bjelkasti liofilizat ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Fabrazyme je indiciran kao dugoročna enzimska nadomjesna terapija u bolesnika s potvrđenom dijagnozom Fabryjeve bolesti (nedostatak α -galaktozidaze A).

Fabrazyme je indiciran u odraslih, djece i adolescenata u dobi od 8 i više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Fabrazyme mora nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s Fabryjevom bolešću ili drugim nasljednim metaboličkim bolestima.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Fabrazyme je 1 mg/kg tjelesne težine primijenjeno jedanput svaka 2 tjedna u obliku intravenske infuzije.

U bolesnika koji dobro podnose infuzije može se razmotriti mogućnost primjene infuzije lijeka Fabrazyme kod kuće. Odluka da se bolesnika prebaci na primjenu infuzije kod kuće smije se donijeti tek nakon procjene i preporuke nadležnog liječnika. Bolesnici u kojih se tijekom primanja infuzije pojave nuspojave moraju odmah **prekinuti infuziju** i potražiti pomoć zdravstvenog radnika. Daljnje infuzije će se možda morati primjenjivati u kliničkom okruženju. Kad se infuzija primjenjuje kod kuće, doza i brzina moraju biti konstantne i ne smiju se mijenjati bez nadzora zdravstvenog radnika.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika sa zatajivanjem bubrega.

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa zatajivanjem jetre.

Starije osobe

U bolesnika starijih od 65 godina sigurnost i djelotvornost lijeka Fabrazyme nisu utvrđene pa trenutno za te bolesnike nije moguće preporučiti režim doziranja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Fabrazyme u djece u dobi od 0 do 7 godina još nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelovima 5.1 i 5.2, ali nije moguće preporučiti režim doziranja za djecu u dobi od 5 do 7 godina. Nema dostupnih podataka za djecu u dobi od 0 do 4 godine.

U djece u dobi od 8 do 16 godina nije potrebno prilagođavati dozu.

Za bolesnike tjelesne težine < 30 kg, maksimalna brzina infuzije mora ostati na 0,25 mg/min (15 mg/sat).

Način primjene

Fabrazyme se primjenjuje kao intravenska (i.v.) infuzija.

Početna brzina i.v. infuzije ne smije biti veća od 0,25 mg/min (15 mg/sat). Brzina infuzije može se smanjiti u slučaju pojave reakcija povezanih s infuzijom.

Nakon što se u bolesnika dobro utvrdi podnošljivost, brzina infuzije može se povećati u koracima od 0,05 do 0,083 mg/min (koraci od 3 do 5 mg/sat) sa svakom sljedećom infuzijom. U kliničkim ispitivanjima u klasičnih bolesnika, brzina infuzije se postupno povećavala kako bi se postiglo minimalno trajanje infuzije od 2 sata. To se postiglo nakon 8 početnih infuzija pri 0,25 mg/min (15 mg/sat), bez pojave reakcija povezanih s infuzijom, promjene brzine infuzije ili prekida infuzije. Dozvoljeno je daljnje smanjenje trajanja infuzije na 1,5 sat u bolesnika bez novih reakcija povezanih s infuzijom tijekom zadnjih 10 infuzija ili bez prijavljenih ozbiljnih nuspojava tijekom zadnjih 5 infuzija. Svaki porast brzine od 0,083 mg/min (~5 mg/sat) održavan je tijekom 3 uzastopne infuzije, bez pojave novih reakcija povezanih s infuzijom, promjene brzine infuzije ili prekida infuzije, prije sljedećeg povećanja brzine.

Za uputu o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Po život opasna preosjetljivost (anafilaktička reakcija) na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Imunogenost

Budući da je agalzidaza beta (r-hαGAL) rekombinantni protein, očekuje se razvoj IgG protutijela u bolesnika u kojih je rezidualna enzimska aktivnost niska ili ne postoji. U većine su se bolesnika razvila IgG protutijela na r-hαGAL, obično unutar 3 mjeseca nakon prve infuzije lijeka Fabrazyme. S vremenom se u većine seropozitivnih bolesnika u kliničkim ispitivanjima primijetio ili trend pada vrijednosti titara (na temelju smanjenja titra od vršnog do posljednjeg mjerenja za ≥ 4 puta) (40% bolesnika), navikavanje na lijek (u 2 uzastopna radioimunoprecipitacijska (RIP) testa nisu pronađena protutijela) (14% bolesnika) ili plato vrijednosti titra (35% bolesnika).

Reakcije povezane s infuzijom

U bolesnika s protutijelima na r-hαGAL postoji veća vjerojatnost od pojave reakcija povezanih s infuzijom koje se definiraju kao bilo koja povezana nuspojava koja se pojavi na dan infuzije. U tih bolesnika kod ponovne primjene agalzidaze beta liječenje treba provoditi uz oprez (vidjeti dio 4.8). Treba redovito provjeravati status protutijela.

U kliničkim je ispitivanjima šezdeset i sedam posto (67%) bolesnika doživjelo barem jednu reakciju povezanu s infuzijom (vidjeti dio 4.8). Učestalost reakcija povezanih s infuzijom smanjila se s vremenom. Bolesnici koji su doživjeli blage do umjerene reakcije povezane s infuzijom tijekom liječenja agalzidazom beta u sklopu kliničkih ispitivanja nastavili su liječenje nakon smanjenja brzine infuzije ($\sim 0,15$ mg/min; 10 mg/sat) i/ili prethodne primjene antihistaminika, paracetamola, ibuprofena i/ili kortikosteroida.

Preosjetljivost

Kao i kod svakog drugog intravenskog proteinskog lijeka, moguće su alergijske reakcije preosjetljivosti.

U malog broja bolesnika pojavile su se reakcije koje upućuju na akutnu preosjetljivost (tipa I). Ako se pojave alergijske ili anafilaktičke reakcije, treba razmotriti trenutni prekid primjene lijeka Fabrazyme i započeti odgovarajuće liječenje. Treba se pridržavati važećih medicinskih standarda za hitno liječenje. Uz oprez prilikom ponovnog uvođenja, Fabrazyme je ponovno primijenjen u svih 6 bolesnika koji su u kliničkom ispitivanju imali pozitivan nalaz na IgE protutijela i pozitivan rezultat kožnog testa na Fabrazyme. U tom je ispitivanju ponovna primjena najprije uslijedila u maloj dozi i uz nižu brzinu infuzije ($1/2$ terapijske doze uz $1/25$ početne standardne preporučene brzine). Kad se utvrdi da bolesnik dobro podnosi infuziju, doza se može povećati do terapijske doze od 1 mg/kg, a brzina infuzije može se polako titrirati naviše u skladu s podnošljivošću.

Bolesnici s uznapredovalom bolešću bubrega

Učinak liječenja lijekom Fabrazyme na bubrege može biti ograničen u bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija ni ispitivanja metabolizma *in vitro*. S obzirom na njezin metabolizam, nije vjerojatno da će agalzidaza beta sudjelovati u interakcijama s lijekovima posredovanim citokromom P450.

Fabrazyme se ne smije primjenjivati s klorokinom, amiodaronom, benokvinom ili gentamicinom zbog teoretskog rizika od inhibicije unutarstanične aktivnosti α -galaktozidaze A.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni agalzidaze beta u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne niti neizravne štetne učinke vezano uz reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučljivo je izbjegavati primjenu lijeka Fabrazyme tijekom trudnoće.

Dojenje

Agalzidaza beta se izlučuje u majčino mlijeko. Učinak agalzidaze beta na novorođenčad/dojenčad nije poznat. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Fabrazyme uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se procijenili mogući učinci lijeka Fabrazyme na smanjenje plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fabrazyme može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima na dan primjene lijeka zbog moguće pojave omaglice, somnolencije, vrtoglavice i sinkope (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Budući da je agalzidaza beta (r-h α GAL) rekombinantni protein, očekuje se razvoj IgG protutijela u bolesnika u kojih je rezidualna enzimska aktivnost niska ili ne postoji. U bolesnika s protutijelima na r-h α GAL veća je vjerojatnost pojave reakcija povezanih s infuzijom. U malog su broja bolesnika prijavljene reakcije koje upućuju na akutnu preosjetljivost (tipa I) (vidjeti dio 4.4).

Vrlo česte nuspojave uključivale su zimicu, pireksiju, osjećaj hladnoće, mučninu, povraćanje, glavobolju i paresteziju. U šezdeset i sedam posto (67%) bolesnika javila se barem jedna reakcija povezana s infuzijom. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su anafilaktičke reakcije.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima u kojima je sudjelovalo ukupno 168 bolesnika (154 muškaraca i 14 žena) liječenih lijekom Fabrazyme u dozi od 1 mg/kg svaka 2 tjedna u rasponu od

najmanje jedne infuzije do liječenja u trajanju od najviše 5 godina navedene su u tablici koja slijedi prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (vrlo često $\geq 1/10$; često $\geq 1/100$ do $< 1/10$ i manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Zbog relativno malog broja liječenih bolesnika pojava nuspojave u samo jednog bolesnika definirana je kao manje česta. Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet također su navedene u tablici pod kategorijom učestalosti "nepoznato" (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Nuspojave su uglavnom bile blagog do umjerenog intenziteta:

Incidencija nuspojava kod liječenja lijekom Fabrazyme

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	---	nazofaringitis	rinitis	
Poremećaji imunološkog sustava	---	---	---	anafilaktoidna reakcija
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, parestezija	omaglica, somnolencija, hipoestezija, osjećaj žarenja, letargija, sinkopa	hiperestezija, tremor	---
Poremećaji oka	---	pojačano suzenje	pruritus oka, hiperemija oka	---
Poremećaji uha i labirinta	---	tinitus, vrtoglavica	oticanje ušne školjke, bol u uhu	---
Srčani poremećaji	---	tahikardija, palpitacije, bradikardija	sinusna bradikardija	---
Krvožilni poremećaji	---	crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, hipertenzija, bljedilo, hipotenzija, navala vrućine	periferna hladnoća	---
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	---	dispneja, kongestija nosa, stezanje u grlu, piskanje pri disanju, kašalj, egzacerbacija dispneje	bronhospazam, faringolaringealna bol, rinoreja, tahipneja, kongestija gornjeg dišnog sustava	hipoksija
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje	bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u abdomenu, nelagoda u želucu, oralna hipoestezija, proljev	dispepsija, disfagija	---
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	---	pruritus, urtikarija, osip, eritem, generalizirani pruritus, angioneurotski edem, oticanje lica, makulopapularni osip	retikularni livedo, eritematozni osip, pruritički osip, promjena boje kože, osjećaj nelagode na koži	leukocistoklastični vaskulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	---	bol u udovima, mialgija, bol u leđima, grčevi u mišićima, artralgiya, stezanje u mišićima, mišićno-koštana ukočenost	mišićno-koštana bol	---
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	zimica, pireksija, osjećaj hladnoće	umor, nelagoda u prsištu, osjećaj vrućine, periferni edem, bol, astenija, bol u prsištu, oticanje lica, hipertermija	osjećaj vrućine i hladnoće, bolest nalik gripi, bol na mjestu primjene infuzije, reakcija na mjestu primjene infuzije, tromboza na mjestu injekcije, malaksalost, edem	---
Pretrage				smanjena saturacija kisikom

Za potrebe ove tablice, $\geq 1\%$ se definira kao reakcije koje su se javile u 2 ili više bolesnika. Terminologija nuspojava temelji se na medicinskom rječniku za regulatorne poslove (eng. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA)

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom najčešće su bile vrućica i zimica. Ostali simptomi uključivali su blagu do umjerenu dispneju, hipoksiju (smanjenu saturaciju kisikom), stezanje u grlu, nelagodu u prsištu, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, pruritus, urtikariju, edem lica, angioneurotski edem, rinitis, bronhospazam, tahipneju, piskanje pri disanju, hipertenziju, hipotenziju, tahikardiju, palpitacije, bol u abdomenu, mučninu, povraćanje, bol povezanu s infuzijom uključujući bol u udovima, mijalgiju i glavobolju.

Reakcije povezane s infuzijom ublažene su smanjenjem brzine infuzije u kombinaciji s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova, antihistaminika i/ili kortikosteroida. U šezdeset i sedam posto (67%) bolesnika pojavila se najmanje jedna reakcija povezana s infuzijom. Učestalost tih reakcija s vremenom se smanjila. Većina navedenih reakcija može se pripisati stvaranju IgG protutijela i/ili aktiviranju komplemenata. U malog broja bolesnika utvrđeno je postojanje IgE protutijela (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Malobrojni podaci iz kliničkih ispitivanja upućuju da je sigurnosni profil liječenja lijekom Fabrazyme u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do 7 godina liječenih dozom od 0,5 mg/kg svaka 2 tjedna ili dozom od 1,0 mg/kg svaka 4 tjedna sličan onom u bolesnika (starijih od 7 godina) liječenih dozom od 1,0 mg/kg svaka 2 tjedna.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su doze do 3 mg/kg tjelesne težine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, enzimi. ATK oznaka: A16AB04.

Fabryjeva bolest

Fabryjeva bolest je nasljedna heterogena i višesustavna progresivna bolest koja pogađa i muškarce i žene. Karakterizira je nedostatak α -galaktozidaze. Smanjena aktivnost α -galaktozidaze ili njezin potpuni izostanak dovodi do prisutnosti povišenih koncentracija GL-3 i njegovog povezanog topljivog oblika lizo-GL-3 u plazmi te do akumulacije GL-3 u lizosomima mnogih vrsta stanica, uključujući stanice endotela i parenhimske stanice, što u konačnici dovodi do po život opasnih kliničkih pogoršanja kao posljedice bubrežnih, srčanih i cerebrovaskularnih komplikacija.

Mehanizam djelovanja

Cilj uvođenja enzimske nadomjesne terapije jest ponovna uspostava one razine enzimske aktivnosti koja je potrebna za čišćenje supstrata akumuliranog u tkivima organa. Time se sprječava, stabilizira ili popravlja progresivno smanjenje funkcije tih organa prije nastanka nepopravljivih oštećenja.

Nakon intravenske infuzije agalzidaza beta se brzo uklanja iz krvotoka jer je stanice krvožilnog endotela i parenhimske stanice prenose u svoje lizosome, vjerojatno putem manoza-6-fosfatnih, manoznih i azialoglikoproteinskih receptora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Fabrazyme procijenjena je u dva ispitivanja s djecom, jednom ispitivanju radi utvrđivanja doze, dva dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja, jednom otvorenom produžetku ispitivanja s bolesnicima muškog i ženskog spola te u objavljenoj znanstvenoj literaturi.

U ispitivanju za utvrđivanje doze procijenjeni su učinci doza od 0,3, 1,0 i 3,0 mg/kg primijenjenih jedanput svaka 2 tjedna te doza od 1,0 i 3,0 mg/kg primijenjenih jedanput svaka 2 dana. Pri svim je dozama primijećeno smanjenje vrijednosti GL-3 u bubrezima, srcu, koži i plazmi. Klirens GL-3 iz plazme ovisio je o dozi, ali je bio manje konzistentan kod doze od 0,3 mg/kg. Osim toga, o dozi su ovisile i reakcije povezane s infuzijom.

U prvom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u 58 bolesnika s Fabryjevom bolešću s klasičnim fenotipom (56 muškaraca i 2 žene), Fabrazyme je učinkovito pročistio GL-3 iz krvožilnog endotela bubrega nakon 20 tjedana liječenja. Takav je klirens postiglo 69% (20/29) bolesnika liječenih lijekom Fabrazyme, no niti jedan bolesnik koji je primao placebo ($p < 0,001$). Ovaj nalaz dodatno podupire statistički značajno smanjenje inkluzija GL-3 u bubrezima, srcu i koži zajedno te u pojedinačnim organima u bolesnika liječenih agalzidazom beta u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo ($p < 0,001$). Klirens GL-3 iz bubrežnog krvožilnog endotela održao se nakon uzimanja agalzidaze beta i u otvorenom produžetku ovog ispitivanja. To je postignuto u 47 od 49 bolesnika (96%) za koje su bili dostupni podaci u 6. mjesecu te u 8 od 8 bolesnika (100%) za koje su bili dostupni podaci na kraju ispitivanja (do ukupno 5 godina liječenja). Klirens GL-3 postignut je i u nekoliko drugih vrsta bubrežnih stanica. Razine GL-3 u plazmi brzo su se normalizirale s liječenjem i ostale na normalnoj razini tijekom 5 godina.

Bubrežna funkcija, mjerena brzinom glomerularne filtracije i vrijednošću kreatinina u serumu te proteinurijom, ostala je stabilna u većine bolesnika. Međutim, učinak liječenja lijekom Fabrazyme na bubrežnu funkciju bio je ograničen u nekih bolesnika s uznapredovalom bolešću bubrega.

Iako nije provedeno posebno ispitivanje za procjenu učinka na neurološke znakove i simptome, rezultati također ukazuju na to da se enzimskom nadomjesnom terapijom može ublažiti bol i povećati kvaliteta života bolesnika.

Provedeno je još jedno dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u 82 bolesnika s Fabryjevom bolešću s klasičnim fenotipom (72 muškarca i 10 žena), kako bi se utvrdilo može li Fabrazyme smanjiti stopu bubrežnih, srčanih ili cerebrovaskularnih bolesti odnosno smrti. Stopa kliničkih događaja bila je znatno niža u bolesnika liječenih lijekom Fabrazyme nego u bolesnika koji su primali placebo (smanjenje rizika = 53% u populaciji svih uključenih bolesnika ($p=0,0577$); smanjenje rizika = 61% u populaciji prema realiziranom protokolu ($p=0,0341$)). Navedeni je rezultat bio konzistentan za bubrežne, srčane i cerebrovaskularne događaje.

Dva velika opservacijska ispitivanja pratila su skupinu bolesnika ($n=89$ do 105) koji su primali standardnu dozu lijeka Fabrazyme (1,0 mg/kg svaka 2 tjedna) ili im je propisana smanjena doza lijeka Fabrazyme

(0,3-0,5 mg/kg svaka 2 tjedna) nakon čega je slijedio prijelaz na agalzidazu alfa (0,2 mg/kg svaka 2 tjedna) ili su izravno prešli na agalzidazu alfa (0,2 mg/kg svaka 2 tjedna). Zbog opservacijskog, višecentričnog dizajna ovih ispitivanja temeljenih na stvarnom kliničkom okruženju, postoje ometajući čimbenici koji utječu na tumačenje rezultata, uključujući i odabir bolesnika, raspodjelu skupina za liječenje te raspoložive parametre između centara tijekom vremena. Zbog rijetкости Fabryjeve bolesti, ispitivane populacije opservacijskih ispitivanja su se preklapale, a liječene skupine u navedenim ispitivanjima bile su male. Nadalje, većina bolesnika s težim oblikom bolesti, a posebno muškarci, i dalje je primala standardnu dozu lijeka Fabrazyme, dok je do promjene liječenja češće dolazilo u bolesnika s manje teškim oblikom bolesti i u žena. Stoga je potrebno oprezno tumačiti usporedbe između skupina.

Skupina koja je primala standardnu dozu lijeka Fabrazyme nije pokazala značajne promjene u srčanoj, bubrežnoj ili neurološkoj funkciji niti u simptomima povezanim s Fabryjevom bolešću. Slično tome, nisu primijećene značajne promjene u srčanoj ili neurološkoj funkciji u bolesnika iz skupine koja je primala smanjenu dozu lijeka Fabrazyme. Međutim, pogoršanje bubrežnih parametara koje je mjereno procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR), primijećeno je u bolesnika liječenih nižom dozom ($p < 0,05$). Godišnji pad eGFR-a smanjen je u bolesnika koji su ponovno prešli na standardnu dozu lijeka Fabrazyme. Ovi su rezultati u skladu s dokazima iz registra Kanadske inicijative za Fabryjevu bolest prikupljenim tijekom praćenja u trajanju od 10 godina.

U opservacijskim je ispitivanjima primijećen porast broja simptoma povezanih s Fabryjevom bolešću (npr. gastrointestinalna bol, proljev) u bolesnika koji su primali smanjenu dozu agalzidaze beta.

Također, nakon stavljanja lijeka u promet stečeno je iskustvo s bolesnicima koji su liječenje lijekom Fabrazyme započeli dozom od 1 mg/kg svaka 2 tjedna, a nakon toga su dulje vrijeme primali smanjenu dozu. U nekih od tih bolesnika spontano je prijavljeno povećanje nekih od sljedećih simptoma: boli, parestezije i proljeva te manifestacija na srcu, središnjem živčanom sustavu i bubrezima. Prijavljeni simptomi nalikuju prirodnom tijeku Fabryjeve bolesti.

U analizi provedenoj u registru Fabryjeve bolesti, stope incidencije (95% interval pouzdanosti) prvog teškog kliničkog događaja u muških bolesnika s klasičnim oblikom Fabryjeve bolesti liječenih lijekom Fabrazyme i s održanim IgG protutijelima na agalzidazu beta iznosili su 43,98 (18,99; 86,66) na 1000 bolesnik-godina za skupinu s niskim vršnim titrom, odnosno 48,60 (32,03; 70,70) za skupinu sa srednjim te 56,07 (30,65; 94,07) za skupinu s visokim vršnim titrom. Ove primijećene razlike nisu bile statistički značajne.

Pedijatrijska populacija

U jednom otvorenom ispitivanju s pedijatrijskom populacijom, 16 bolesnika s Fabryjevom bolešću (u dobi od 8 do 16 godina; 14 dječaka, 2 djevojčice) lijek je primalo godinu dana u dozi od 1,0 mg/kg svaka 2 tjedna. Klirens GL-3 u endotelu površinskih kapilara kože postignut je u svih bolesnika u kojih je na početku liječenja postojala kumulacija GL-3. Dvije djevojčice su na početku liječenja, u endotelu površinskih krvnih žila kože, imale malo ili nimalo akumuliranog GL-3, što znači da se ovaj zaključak odnosi samo na bolesnike muškog spola.

U dodatnom petogodišnjem otvorenom ispitivanju s pedijatrijskom populacijom, 31 muški bolesnik u dobi od 5 do 18 godina bio je ranodmiziran prije nastupa kliničkih simptoma koji su obuhvaćali veće organe i liječen s dva niža režima doziranja agalzidaze beta, 0,5 mg/kg svaka 2 tjedna ili 1,0 mg/kg svaka 4 tjedna. Rezultati su bili slični u obje liječene skupine. Vrijednosti GL-3 u endotelu površinskih kapilara kože su bile snižene na nulu ili zadržane na nuli u svim vremenskim točkama nakon početka liječenja u 19 od 27 bolesnika, završavajući tako ispitivanje bez povišenja doze. Biopsije bubrega na početku i nakon 5 godina su pribavljene u podskupini od 6 bolesnika: u svih su vrijednosti GL-3 u endotelu kapilara bubrega bile smanjene na nulu, ali primijećeni su visoko varijabilni rezultati u GL-3 vrijednostima u podocitima, sa

smanjenjem u 3 bolesnika. Destorica (10) bolesnika zadovoljila su kriterije za povišenje doze prema protokolu, a dvojici (2) bolesnika je doza povišena do preporučene doze od 1,0mg/kg svaka 2 tjedna.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene agalzidaze beta u odraslih bolesnika u dozama od 0,3 mg, 1 mg i 3 mg/kg tjelesne težine, vrijednosti AUC-a su se zbog smanjenja klirensa povećale više nego što je razmjerno dozi, što je ukazalo na zasićeni klirens. Poluvrijeme eliminacije nije ovisilo o dozi, a kretalo se u rasponu od 45 do 100 minuta.

Nakon intravenske primjene agalzidaze beta odraslim osobama uz trajanje infuzije od otprilike 300 minuta i pri dozi od 1 mg/kg tjelesne težine primijenjenoj svaka dva tjedna, srednji C_{max} u plazmi kretao se u rasponu od 2000 do 3500 ng/ml, dok se vrijednost AUC_{inf} kretala u rasponu od 370 do 780 μ g min/ml. Vrijednost V_{ss} iznosila je od 8,3 do 40,8 l, klirens iz plazme od 119 do 345 ml/min, a srednje poluvrijeme eliminacije od 80 do 120 minuta.

Agalzidaza beta je protein i očekuje se da će se metabolički razgraditi peptidnom hidrolizom. Stoga se ne očekuje da bi oštećena jetrena funkcija mogla imati klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku agalzidaze beta. Eliminacija agalzidaze beta bubrezima smatra se sporednim putem klirensa.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lijeka Fabrazyme ocijenjena je i u dva ispitivanja s pedijatrijskom populacijom. U jednom od tih ispitivanja, 15 pedijatrijskih bolesnika s dostupnim farmakokinetičkim podacima u dobi od 8,5 do 16 godina i tjelesne težine od 27,1 do 64,9 kg bilo je liječeno dozom od 1,0 mg/kg svaka 2 tjedna. U toj populaciji tjelesna težina nije utjecala na klirens agalzidaze beta. Početna vrijednost klirensa (CL) bila je 77 ml/min, V_{ss} 2,6 l, a poluvijek 55 minuta. Nakon serokonverzije IgG-a, CL se smanjio na 35 ml/min, V_{ss} je porastao na 5,4 l, a poluvijek se povećao na 240 minuta. Prema vrijednostima AUC-a i C_{max} , neto učinak navedenih promjena nakon serokonverzije bilo je dvostruko do trostruko povećanje izloženosti. U bolesnika u kojih se nakon serokonverzije povećala izloženost lijeku nisu zabilježene neočekivane poteškoće povezane sa sigurnošću.

U drugom ispitivanju s 30 pedijatrijskih bolesnika s dostupnim farmakokinetičkim podacima u dobi od 5 do 18 godina liječenih s dva niža režima doziranja od 0,5 mg/kg svaka 2 tjedna odnosno 1,0 mg/kg svaka 4 tjedna, srednji CL je bio redom 4,6 odnosno 2,3 ml/min/kg, srednji V_{ss} 0,27 odnosno 0,22 l/kg i srednje poluvrijeme eliminacije 88 odnosno 107 minuta. Nakon IgG serokonverzije nije bilo vidljive promjene CL-a (redom +24% odnosno +6%), dok je V_{ss} bio 1,8 odnosno 2,2 puta viši s neto učinkom malog smanjenja C_{max} vrijednosti (do -34% odnosno -11%) i bez promjene AUC vrijednosti (-19% odnosno -6%).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne doze, toksičnosti ponovljenih doza i toksičnosti za embrij/plod. Nisu provedena ispitivanja drugih stadija razvoja. Ne očekuje se genotoksičan ni kancerogen potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol (E421)

natrijev dihidrogenfosfat hidrat (E339)

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj infuziji.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Rekonstituirana i razrijeđena otopina

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika. Rekonstituirana otopina ne može se čuvati i mora se odmah razrijediti; samo se razrijeđena otopina može čuvati do 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Za uvjete čuvanja rekonstituiranog i razrijeđenog lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Fabrazyme 35 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Fabrazyme 35 mg je dostupan u prozirnim staklenim bočicama od 20 ml (staklo tipa I). Zatvarač se sastoji od silikoniziranog butilnog čepa i aluminijskog zaštitnog zatvarača s plastičnom "flip-off" kapicom.

Veličine pakiranja: 1, 5 i 10 bočica u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Fabrazyme 5 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Fabrazyme 5 mg je dostupan u prozirnim staklenim bočicama od 5 ml (staklo tipa I). Zatvarač se sastoji od silikoniziranog butilnog čepa i aluminijskog zaštitnog zatvarača s plastičnom "flip-off" kapicom.

Veličine pakiranja: 1, 5 i 10 bočica u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mora se rekonstituirati s vodom za injekcije, razrijediti s 0,9% otopinom natrijevog klorida za injekciju i zatim primijeniti intravenskom infuzijom. Primjenjuje se aseptički postupak

Na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika određuje se broj bočica koje treba rekonstituirati te ih se izvadi iz hladnjaka da se ugriju na sobnu temperaturu (otprilike 30 minuta). Jedna bočica lijeka Fabrazyme namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu.

Rekonstitucija

Fabrazyme 35 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica lijeka Fabrazyme od 35 mg mora se rekonstituirati sa 7,2 ml vode za injekcije. Potrebno je izbjegavati naglo izlijevanje vode za injekcije na prašak i pjenjenje. To se postiže polaganim ulijevanjem vode za injekcije kap po kap niz unutarnju stijenku bočice, a ne izravno na liofilizat. Bočicu je potrebno lagano između dlanova zarolati i nagnuti. Bočica se ne smije preokretati, vrtjeti ni tresti.

Fabrazyme 5 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica lijeka Fabrazyme od 5 mg mora se rekonstituirati s 1,1 ml vode za injekcije. Potrebno je izbjegavati naglo izlijevanje vode za injekcije na prašak i pjenjenje. To se postiže polaganim ulijevanjem vode za injekcije kap po kap niz unutarnju stijenku bočice, a ne izravno na liofilizat. Bočicu je potrebno lagano između dlanova zarolati i nagnuti. Bočica se ne smije preokretati, vrtjeti ni tresti.

Rekonstituirana otopina je bistra, bezbojna otopina koja sadrži 5 mg agalzidaze beta po ml. pH vrijednost rekonstituirane otopine je otprilike 7,0. Prije daljnjeg razrjeđivanja rekonstituirana se otopina u svakoj bočici mora vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost čestica i promjena boje. Ne smije se upotrijebiti otopina u kojoj ima stranih čestica ili ako je promijenila boju.

Nakon rekonstitucije preporučuje se odmah razrijediti sadržaj bočica kako bi se na najmanju moguću mjeru svelo stvaranje čestica proteina koje nastaju s vremenom.

Razrjeđivanje

Fabrazyme 35 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Prije dodavanja rekonstituiranog volumena lijeka Fabrazyme potrebnog za dozu za bolesnika, preporučuje se iz infuzijske vrećice ukloniti jednaki volumen 0,9% otopine natrijevog klorida za injekciju.

Zrak iz infuzijske vrećice mora se ukloniti da bi kontakt između zraka i tekućine bio što manji.

Potrebno je polako izvući 7,0 ml (što odgovara 35 mg) rekonstituirane otopine iz svake bočice do ukupnog volumena potrebnog za dozu za bolesnika. Filtar igle ne smije se koristiti i potrebno je izbjegavati pjenjenje.

Zatim se rekonstituirana otopina mora polako ubrizgati izravno u 0,9% otopinu natrijevog klorida za injekciju (ne u prostor ispunjen zrakom) do konačne koncentracije između 0,05 mg/ml i 0,7 mg/ml. Ukupni volumen 0,9% otopine natrijevog klorida za infuziju (između 50 i 500 ml) određuje se na temelju pojedinačne doze. Za doze manje od 35 mg uzima se najmanje 50 ml, za doze od 35 do 70 mg najmanje 100 ml, za doze od 70 do 100 mg najmanje 250 ml, a za doze iznad 100 mg mora se uzeti isključivo 500 ml. Potrebno je lagano preokrenuti ili nježno pritiskati infuzijsku vrećicu kako bi se promiješala razrijeđena otopina. Infuzijska se vrećica ne smije tresti niti prekomjerno protresati.

Fabrazyme 5 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Prije dodavanja rekonstituiranog volumena lijeka Fabrazyme potrebnog za dozu za bolesnika, preporučuje se iz infuzijske vrećice ukloniti jednaki volumen 0,9% otopine natrijevog klorida za injekciju.

Zrak iz infuzijske vrećice mora se ukloniti da bi kontakt između zraka i tekućine bio što manji.

Potrebno je polako izvući 1,0 ml (što odgovara 5 mg) rekonstituirane otopine iz svake bočice do ukupnog volumena potrebnog za dozu za bolesnika. Filtar igle ne smije se koristiti i potrebno je izbjegavati pjenjenje.

Zatim se rekonstituirana otopina mora polako ubrizgati izravno u 0,9% otopinu natrijevog klorida za injekciju (ne u prostor ispunjen zrakom) do konačne koncentracije između 0,05 mg/ml i 0,7 mg/ml. Ukupni volumen 0,9% otopine natrijevog klorida za infuziju (između 50 i 500 ml) određuje se na temelju pojedinačne doze. Za doze manje od 35 mg uzima se najmanje 50 ml, za doze od 35 do 70 mg najmanje 100 ml, za doze od 70 do 100 mg najmanje 250 ml, a za doze iznad 100 mg mora se uzeti isključivo 500 ml. Potrebno je lagano preokrenuti ili nježno pritiskati infuzijsku vrećicu kako bi se promiješala razrijeđena otopina. Infuzijska se vrećica ne smije tresti niti prekomjerno protresati.

Primjena

Da bi se uklonile čestice proteina preporučuje se razrijeđenu otopinu primjenjivati kroz “in-line” filter male sposobnosti vezanja proteina s porama veličine 0,2 µm. To neće prouzročiti smanjenje aktivnosti agalzdaze beta. Početna brzina i.v. infuzije ne smije biti veća od 0,25 mg/min (15 mg/sat). Brzina infuzije može se smanjiti u slučaju reakcija povezanih s infuzijom.

Nakon što se u bolesnika dobro utvrdi podnošljivost, brzina infuzije može se povećati u koracima od 0,05 do 0,083 mg/min (koraci od 3 do 5 mg/sat) sa svakom sljedećom infuzijom. U kliničkim ispitivanjima u klasičnih bolesnika, brzina infuzije se postupno povećavala kako bi se postiglo minimalno trajanje infuzije od 2 sata. To se postiglo nakon 8 početnih infuzija pri 0,25 mg/min (15 mg/sat), bez pojave reakcija povezanih s infuzijom, promjene brzine infuzije ili prekida infuzije. Dozvoljeno je daljnje smanjenje trajanja infuzije na 1,5 sat u bolesnika bez novih reakcija povezanih s infuzijom tijekom zadnjih 10 infuzija ili bez prijavljenih ozbiljnih nuspojava tijekom zadnjih 5 infuzija. Svaki porast brzine od 0,083 mg/min (~5 mg/sat) održavan je tijekom 3 uzastopne infuzije, bez pojave novih reakcija povezanih s infuzijom, promjene brzine infuzije ili prekida infuzije, prije sljedećeg povećanja brzine.

Za bolesnike tjelesne težine < 30 kg, maksimalna brzina infuzije mora ostati na 0,25 mg/min (15 mg/sat).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi B.V., Paasheuwelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/188/001
EU/1/01/188/002
EU/1/01/188/003
EU/1/01/188/004
EU/1/01/188/005
EU/1/01/188/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 3. kolovoza 2001.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. srpnja 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Genzyme Corporation
8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue
Framingham
MA 01701
Sjedinjene Američke Države

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-a za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Dodatne mjere minimalizacije rizika

Prije primjene lijeka Fabrazyme kod kuće u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelima dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući sredstva komunikacije, načine distribucije i bilo koji drugi aspekt programa.

Nositelj odobrenja će osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Fabrazyme stavljen u promet, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati lijek Fabrazyme dobiju sljedeći edukacijski paket koji sadrži Vodič za zdravstvene radnike i Vodič za bolesnika/njegovatelja.

Edukacijski materijali za zdravstvene radnike:

Edukacijski materijali za zdravstvene radnike sadrže sljedeće elemente:

- Vodič za zdravstvene radnike
- Sažetak opisa svojstava lijeka

Vodič za zdravstvene radnike:

Kako bi se minimizirao rizik od reakcija preosjetljivosti i medikacijskih pogrešaka tijekom primjene infuzije kod kuće, vodič za zdravstvene radnike sadrži sljedeće ključne informacije o sigurnosti kao potporu zdravstvenim radnicima (koji propisuju i/ili primjenjuju lijek Fabrazyme) u liječenju/vođenju bolesnika koji primaju lijek Fabrazyme kod kuće:

Informacije za zdravstvene radnike koji propisuju lijek FABRAZYME:

- Informacije o riziku od medikacijskih pogrešaka potencijalno povezanih s primjenom lijeka Fabrazyme kod kuće,
- Kriteriji za utvrđivanje je li primjena infuzije kod kuće prikladna,
- Korištenje dnevnika,
- Informacija da je potrebno osigurati edukacijske materijale za bolesnika svim bolesnicima koji primaju infuziju lijeka Fabrazyme kod kuće.

Informacije za zdravstvene radnike koji primjenjuju lijek FABRAZYME:

- Informacije o riziku od medikacijskih pogrešaka potencijalno povezanih s primjenom lijeka Fabrazyme kod kuće s naglaskom na postupke koje treba poduzeti kako bi se spriječile medikacijske pogreške koje se mogu dogoditi tijekom primjene kod kuće,
- Informacije o riziku od reakcija preosjetljivosti uključujući znakove i simptome preosjetljivosti i preporučene postupke kod pojave simptoma,
- Korištenje dnevnika,
- Informacije o pripremi i primjeni infuzije lijeka Fabrazyme,
- Obuka o pripremi i primjeni infuzije lijeka Fabrazyme (za bolesnike koji će samostalno primjenjivati lijek),
- Informacija da je potrebno osigurati edukacijske materijale za bolesnika svim bolesnicima koji primaju infuziju lijeka Fabrazyme kod kuće.

Edukacijski materijal za bolesnika:

Edukacijski materijali za bolesnika sadrže sljedeće elemente:

- Vodič za bolesnika
- Uputa o lijeku.

Vodič za bolesnika:

Vodič za bolesnika sadrži sljedeće elemente:

- Informacije o riziku od reakcija preosjetljivosti uključujući znakove i simptome preosjetljivosti i preporučene postupke kod pojave simptoma,
- Korištenje dnevnika,

- Jasne upute (korak po korak) o rekonstituciji i primjeni lijeka (primjenjivo samo za one koji samostalno primjenju lijek).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE (1 BOČICA, 5 BOČICA, 10 BOČICA)****1. NAZIV LIJEKA**

Fabrazyme 35 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
agalzidaza beta

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica lijeka Fabrazyme sadrži nominalnu vrijednost od 35 mg agalzidaze beta. Nakon rekonstitucije sa 7,2 ml vode za injekcije, jedna bočica lijeka Fabrazyme sadrži 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalzidaze beta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

manitol (E421)
natrijev dihidrogenfosfat hidrat (E339)
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339)
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju.
5 bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju.
10 bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljena otopina mora se zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/188/001 1 bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/01/188/002 5 bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/01/188/003 10 bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Fabrazyme 35 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Fabrazyme 35 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
agalzidaza beta
Za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE (1 BOČICA, 5 BOČICA, 10 BOČICA)****1. NAZIV LIJEKA**

Fabrazyme 5 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
agalzidaza beta

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica lijeka Fabrazyme sadrži nominalnu vrijednost od 5 mg agalzidaze beta. Nakon rekonstitucije s 1,1 ml vode za injekcije, jedna bočica lijeka Fabrazyme sadrži 5 mg/ml agalzidaze beta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

manitol (E421)
natrijev dihidrogenfosfat hidrat (E339)
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339)
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju.
5 bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju.
10 bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljena otopina mora se zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/188/004 1 bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/01/188/005 5 bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/01/188/006 10 bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Fabrazyme 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Fabrazyme 5 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
agalzidaza beta
Za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Fabrazyme 35 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju agalzidaza beta

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Fabrazyme i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Fabrazyme
3. Kako primjenjivati Fabrazyme
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Fabrazyme
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Fabrazyme i za što se koristi

Fabrazyme sadrži djelatnu tvar agalzidazu beta, a primjenjuje se kao enzimska nadomjesna terapija u liječenju Fabryjeve bolesti kod koje enzim α -galaktozidaza nije aktivan ili je njegova aktivnost niža od normalne. Ako bolujete od Fabryjeve bolesti, masna tvar zvana globotriaosilceramid (GL-3) ne uklanja se iz stanica tijela nego se počinje nakupljati u stijenkama krvnih žila organa.

Fabrazyme je namijenjen za dugoročnu enzimsku nadomjesnu terapiju u bolesnika s potvrđenom dijagnozom Fabryjeve bolesti.

Fabrazyme se može primjenjivati u odraslih, djece i adolescenata u dobi od 8 i više godina.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Fabrazyme

Nemojte primjenjivati Fabrazyme

- ako ste alergični na agalzidazu beta ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Fabrazyme.

Ako se liječite lijekom Fabrazyme, mogu se razviti reakcije povezane s infuzijom. Reakcija povezana s infuzijom je svaka nuspojava koja se javlja tijekom infuzije ili do kraja dana u kojem je infuzija primijenjena (vidjeti dio 4). Ako doživite takvu reakciju, **odmah o tome obavijestite svoga liječnika**. Možda ćete morati uzeti dodatne lijekove kako bi se spriječila pojava takvih reakcija.

Djeca i adolescenti

U djece u dobi od 0 do 4 godine nisu provedena klinička ispitivanja. Rizici i koristi lijeka Fabrazyme u djece u dobi od 5 do 7 godina još nisu ustanovljeni pa se za tu dobnu skupinu ne može preporučiti doza.

Drugi lijekovi i Fabrazyme

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki lijek koji sadrži klorokin, amiodaron, benokvin ili gentamicin. Postoji teoretska mogućnost da oni umanje aktivnost agalzidaze beta.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Postoje ograničena iskustva s primjenom lijeka Fabrazyme u trudnica. Kao mjera opreza, preporučljivo je izbjegavati primjenu lijeka Fabrazyme tijekom trudnoće. Fabrazyme se izlučuje u majčino mlijeko.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o rizicima i koristima dojenja u odnosu na nastavak terapije lijekom Fabrazyme. Nisu provedena ispitivanja o učincima lijeka Fabrazyme na plodnost.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima ni raditi na strojevima ako osjetite omaglicu, pospanost, vrtoglavicu ili nesvjesticu tijekom ili nedugo nakon primjene lijeka Fabrazyme (vidjeti dio 4). Najprije porazgovarajte s liječnikom.

Fabrazyme sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Fabrazyme

Fabrazyme se daje kapanjem (dripom) u venu (intravenskom infuzijom). Dolazi u obliku praška koji se prije primjene miješa sa sterilnom vodom (vidjeti informacije za zdravstvene radnike na kraju ove upute). Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Fabrazyme se primjenjuje samo pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju Fabryjeve bolesti. Liječnik Vam može savjetovati liječenje kod kuće pod uvjetom da zadovoljavate određene kriterije. Molimo obratite se svom liječniku ako želite provoditi liječenje kod kuće.

Preporučena doza lijeka Fabrazyme za odrasle je 1 mg/kg tjelesne težine jedanput svaka 2 tjedna. U bolesnika s bolešću bubrega nije potrebno mijenjati dozu.

Primjena u djece i adolescenata

Preporučena doza lijeka Fabrazyme za djecu i adolescente u dobi od 8 do 16 godina je 1 mg/kg tjelesne težine jedanput svaka 2 tjedna. U bolesnika s bolešću bubrega nije potrebno mijenjati dozu.

Ako primijenite više lijeka Fabrazyme nego što ste trebali

Doze do 3 mg/kg tjelesne težine pokazale su se sigurnima.

Ako ste zaboravili primijeniti Fabrazyme

Ako ste propustili infuziju lijeka Fabrazyme, molimo obratite se svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

U kliničkim su ispitivanjima nuspojave uglavnom zabilježene tijekom primjene lijeka ili nedugo nakon toga ("reakcije povezane s infuzijom"). U nekih su bolesnika prijavljene teške i po život opasne alergijske reakcije ("anafilaktoidne reakcije"). Ako primijetite bilo koju ozbiljnu nuspojavu, **odmah se obratite svome liječniku**.

Vrlo česti simptomi (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) uključuju zimicu, vrućicu, osjećaj hladnoće, mučninu, povraćanje, glavobolju i neuobičajene osjete na koži, poput žarenja ili trnaca. Liječnik može odlučiti smanjiti brzinu infuzije ili Vam može propisati dodatne lijekove za sprječavanje pojave takvih reakcija.

Popis ostalih nuspojava:

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|---|
| • bol u prsima | • pospanost | • umor |
| • otežano disanje | • ubrzani otkucaji srca | • crvenilo praćeno osjećajem užarenosti |
| • bljedilo | • bol u trbuhu | • bol |
| • svrbež | • bol u leđima | • stezanje u grlu |
| • prekomjerno suženje | • osip | • omaglica |
| • osjećaj slabosti | • spori otkucaji srca | • osjećaj lupanja srca |
| • zvonjava u ušima | • bezvoljnost | • smanjena osjetljivost na bol |
| • začepljenost nosa | • nesvjestica | • osjećaj žarenja |
| • proljev | • kašalj | • piskanje pri disanju |
| • crvenilo | • nelagoda u trbuhu | • koprivnjača |
| • bol u mišićima | • oticanje lica | • bol u udovima |
| • povišen krvni tlak | • bol u zglobovima | • upala nosa ili ždrijela |
| • naglo oticanje lica ili grla | • snižen krvni tlak | • navala vrućine |
| • oteknuće udova | • nelagoda u prsnom košu | • osjećaj vrućine |
| • vrtoglavica | • oticanje lica | • povišena tjelesna temperatura |
| • nelagoda u želucu | • pogoršanje tegoba s disanjem | • smanjena osjetljivost u ustima |
| • grčevi u mišićima | • stezanje mišića | • ukočenost mišića i kostiju |

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- | | | |
|-----------------------------------|-----------------------|---|
| • nevoljno drhtanje | • svrbež očiju | • spori otkucaji srca zbog smetnji provođenja impulsa |
| • crvenilo očiju | • oticanje uha | • povećana osjetljivost na bol |
| • bol u uhu | • bronhospazam | • opstrukcija gornjeg dijela dišnog sustava |
| • grlobolja | • curenje nosa | • crveni osip |
| • ubrzano disanje | • žgaravica | • promjena boje kože (ljubičaste šare) |
| • osip koji svrbi | • nelagoda na koži | • hladnoća udova |
| • osjećaj vrućine i hladnoće | • mišićno-kostana bol | • zgrušavanje krvi na mjestu primjene injekcije |
| • otežano gutanje | • curenje nosa | • promjena boje kože |
| • bol na mjestu primjene infuzije | • bolest nalik gripi | • oteknuće |

- reakcija na mjestu primjene infuzije
- malaksalost

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- niže razine kisika u krvi
- ozbiljna upala krvnih žila

U nekih bolesnika, koji su na početku liječeni preporučenom dozom, a kasnije dulje vrijeme smanjenom dozom lijeka, češće su prijavljeni neki simptomi Fabryjeve bolesti.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Fabrazyme

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Pripremljene i razrijeđene otopine

Pripremljena otopina ne može se čuvati i mora se odmah razrijediti. Razrijeđena se otopina može čuvati do 24 sata na temperaturi 2°C – 8°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Fabrazyme sadrži

- Djelatna tvar je agalidaza beta, jedna bočica sadrži 35 mg. Nakon rekonstitucije jedna bočica sadrži 5 mg agalidaze beta po mililitru.
- Drugi sastojci su:
 - manitol (E421)
 - natrijev dihidrogenfosfat hidrat (E339)
 - natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339)

Kako Fabrazyme izgleda i sadržaj pakiranja

Fabrazyme dolazi u obliku bijelog do bjelkastog praška. Nakon pripreme za primjenu lijek je bistra, bezbojna tekućina koja ne sadrži vidljive čestice. Pripremljena otopina mora se dodatno razrijediti. Veličine pakiranja: 1, 5 i 10 bočica u kutiji. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi B.V., Paasheuwelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemska.

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

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

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu - rekonstitucija, razrjeđivanje i primjena

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mora se rekonstituirati s vodom za injekcije, razrijediti s 0,9% otopinom natrijevog klorida za injekciju i zatim primijeniti intravenskom infuzijom.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja su odgovornost korisnika. Rekonstituirana otopina ne može se čuvati i mora se odmah razrijediti; samo se razrijeđena otopina može čuvati do 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

Primjena aseptičkog postupka

1. Na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika određuje se broj bočica koje treba rekonstituirati te ih se izvadi iz hladnjaka da se ugriju na sobnu temperaturu (otprilike 30 minuta). Jedna bočica lijeka Fabrazyme namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu.

Rekonstitucija

2. Jedna bočica lijeka Fabrazyme od 35 mg mora se rekonstituirati sa 7,2 ml vode za injekcije. Potrebno je izbjegavati naglo izlijevanje vode za injekcije na prašak i pjenjenje. To se postiže polaganim ulijevanjem vode za injekcije kap po kap niz unutarnju stijenku bočice, a ne izravno na liofilizat. Bočicu je potrebno lagano između dlanova zarolati i nagnuti. Bočica se ne smije preokretati, vrtjeti ni tresti.
3. Rekonstituirana otopina je bistra, bezbojna otopina koja sadrži 5 mg agalzidaze beta po ml. pH vrijednost rekonstituirane otopine je otprilike 7,0. Prije daljnjeg razrjeđivanja rekonstituirana se

otopina u svakoj bočici mora vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost čestica i promjena boje. Ne smije se upotrijebiti otopina u kojoj ima stranih čestica ili ako je promijenila boju.

4. Nakon rekonstitucije preporučuje se odmah razrijediti sadržaj bočica kako bi se na najmanju moguću mjeru svelo stvaranje čestica proteina koje nastaju s vremenom.
5. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Razrjeđivanje

6. Prije dodavanja rekonstituiranog volumena lijeka Fabrazyme potrebnog za dozu za bolesnika preporučuje se iz infuzijske vrećice ukloniti jednaki volumen 0,9% otopine natrijevog klorida za injekciju.
7. Zrak iz infuzijske vrećice mora se ukloniti da bi kontakt između zraka i tekućine bio što manji.
8. Potrebno je polako izvući 7,0 ml (što odgovara 35 mg) rekonstituirane otopine iz svake bočice do ukupnog volumena potrebnog za dozu za bolesnika. Filtar igle ne smije se koristiti i potrebno je izbjegavati pjenjenje.
9. Zatim se rekonstituirana otopina mora polako ubrizgati izravno u 0,9% otopinu natrijevog klorida za injekciju (ne u prostor ispunjen zrakom) do konačne koncentracije između 0,05 mg/ml i 0,7 mg/ml. Ukupni volumen 0,9% otopine natrijevog klorida za infuziju (između 50 i 500 ml) određuje se na temelju pojedinačne doze. Za doze manje od 35 mg uzima se najmanje 50 ml, za doze od 35 do 70 mg najmanje 100 ml, za doze od 70 do 100 mg najmanje 250 ml, a za doze iznad 100 mg mora se uzeti isključivo 500 ml. Potrebno je lagano preokrenuti ili nježno pritiskati infuzijsku vrećicu kako bi se promiješala razrijeđena otopina. Infuzijska se vrećica ne smije tresti niti prekomjerno protresati.

Primjena

10. Da bi se uklonile čestice proteina preporučuje se razrijeđenu otopinu primjenjivati kroz “in-line” filter male sposobnosti vezanja proteina s porama veličine 0,2 µm. To neće prouzročiti smanjenje aktivnosti agalzidaze beta. Početna brzina i.v. infuzije ne smije biti veća od 0,25 mg/min (15 mg/sat). Brzina infuzije može se smanjiti u slučaju pojave reakcija povezanih s infuzijom.

Nakon što se u bolesnika dobro utvrdi podnošljivost, brzina infuzije može se povećati u koracima od 0,05 do 0,083 mg/min (koraci od 3 do 5 mg/sat) sa svakom sljedećom infuzijom. U kliničkim ispitivanjima u klasičnih bolesnika, brzina infuzije se postupno povećavala kako bi se postiglo minimalno trajanje infuzije od 2 sata. To se postiglo nakon 8 početnih infuzija pri 0,25 mg/min (15 mg/sat), bez pojave reakcija povezanih s infuzijom, promjene brzine infuzije ili prekida infuzije. Dozvoljeno je daljnje smanjenje trajanja infuzije na 1,5 sat u bolesnika bez novih reakcija povezanih s infuzijom tijekom zadnjih 10 infuzija ili bez prijavljenih ozbiljnih nuspojava tijekom zadnjih 5 infuzija. Svaki porast brzine od 0,083 mg/min (~5 mg/sat) održavan je tijekom 3 uzastopne infuzije, bez pojave novih reakcija povezanih s infuzijom, promjene brzine infuzije ili prekida infuzije, prije sljedećeg povećanja brzine.

Za bolesnike tjelesne težine < 30 kg, maksimalna brzina infuzije mora ostati na 0,25 mg/min (15 mg/sat).

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Fabrazyme 5 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju agalzidaza beta

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Fabrazyme i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Fabrazyme
3. Kako primjenjivati Fabrazyme
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Fabrazyme
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Fabrazyme i za što se koristi

Fabrazyme sadrži djelatnu tvar agalzidazu beta, a primjenjuje se kao enzimska nadomjesna terapija u liječenju Fabryjeve bolesti kod koje enzim α -galaktozidaza nije aktivan ili je njegova aktivnost niža od normalne. Ako bolujete od Fabryjeve bolesti, masna tvar zvana globotriaosilceramid (GL-3) ne uklanja se iz stanica tijela nego se počinje nakupljati u stijenkama krvnih žila organa.

Fabrazyme je namijenjen za dugoročnu enzimsku nadomjesnu terapiju u bolesnika s potvrđenom dijagnozom Fabryjeve bolesti.

Fabrazyme se može primjenjivati u odraslih, djece i adolescenata u dobi od 8 i više godina.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Fabrazyme

Nemojte primjenjivati Fabrazyme

- ako ste alergični na agalzidazu beta ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Fabrazyme.

Ako se liječite lijekom Fabrazyme, mogu se razviti reakcije povezane s infuzijom. Reakcija povezana s infuzijom je svaka nuspojava koja se javlja tijekom infuzije ili do kraja dana u kojem je infuzija primijenjena (vidjeti dio 4). Ako doživite takvu reakciju, **odmah o tome obavijestite svoga liječnika**. Možda ćete morati uzeti dodatne lijekove kako bi se spriječila pojava takvih reakcija.

Djeca i adolescenti

U djece u dobi od 0 do 4 godine nisu provedena klinička ispitivanja. Rizici i koristi lijeka Fabrazyme u djece u dobi od 5 do 7 godina još nisu ustanovljeni pa se za tu dobnu skupinu ne može preporučiti doza.

Drugi lijekovi i Fabrazyme

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki lijek koji sadrži klorokin, amiodaron, benokvin ili gentamicin. Postoji teoretska mogućnost da oni umanje aktivnost agalزيدaze beta.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Postoje ograničena iskustva s primjenom lijeka Fabrazyme u trudnica. Kao mjera opreza, preporučljivo je izbjegavati primjenu lijeka Fabrazyme tijekom trudnoće. Fabrazyme se izlučuje u majčino mlijeko.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o rizicima i koristima dojenja u odnosu na nastavak terapije lijekom Fabrazyme. Nisu provedena ispitivanja o učincima lijeka Fabrazyme na plodnost.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima ni raditi na strojevima ako osjetite omaglicu, pospanost, vrtoglavicu ili nesvjesticu tijekom ili nedugo nakon primjene lijeka Fabrazyme (vidjeti dio 4). Najprije porazgovarajte s liječnikom.

Fabrazyme sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Fabrazyme

Fabrazyme se daje kapanjem (dripom) u venu (intravenskom infuzijom). Dolazi u obliku praška koji se prije primjene miješa sa sterilnom vodom (vidjeti informacije za zdravstvene radnike na kraju ove upute). Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Fabrazyme se primjenjuje samo pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju Fabryjeve bolesti. Liječnik Vam može savjetovati liječenje kod kuće pod uvjetom da zadovoljavate određene kriterije. Molimo obratite se svom liječniku ako želite provoditi liječenje kod kuće.

Preporučena doza lijeka Fabrazyme za odrasle je 1 mg/kg tjelesne težine, jedanput svaka 2 tjedna. U bolesnika s bolešću bubrega nije potrebno mijenjati dozu.

Primjena u djece i adolescenata

Preporučena doza lijeka Fabrazyme za djecu i adolescente u dobi od 8 do 16 godina je 1 mg/kg tjelesne težine, jedanput svaka 2 tjedna. U bolesnika s bolešću bubrega nije potrebno mijenjati dozu.

Ako primijenite više lijeka Fabrazyme nego što ste trebali

Doze do 3 mg/kg tjelesne težine pokazale su se sigurnima.

Ako ste zaboravili primijeniti Fabrazyme

Ako ste propustili infuziju lijeka Fabrazyme, molimo obratite se svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

U kliničkim su ispitivanjima nuspojave uglavnom zabilježene tijekom primjene lijeka ili nedugo nakon toga ("reakcije povezane s infuzijom"). U nekih su bolesnika prijavljene teške i po život opasne alergijske reakcije ("anafilaktoidne reakcije"). Ako primijetite bilo koju ozbiljnu nuspojavu, **odmah se obratite svome liječniku**.

Vrlo česti simptomi (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) uključuju zimicu, vrućicu, osjećaj hladnoće, mučninu, povraćanje, glavobolju i neuobičajene osjete na koži, poput žarenja ili trnaca. Liječnik može odlučiti smanjiti brzinu infuzije ili Vam može propisati dodatne lijekove za sprječavanje pojave takvih reakcija.

Popis ostalih nuspojava:

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|---|
| • bol u prsima | • pospanost | • umor |
| • otežano disanje | • ubrzani otkucaji srca | • crvenilo praćeno osjećajem užarenosti |
| • bljedilo | • bol u trbuhu | • bol |
| • svrbež | • bol u leđima | • stezanje u grlu |
| • prekomjerno suzenje | • osip | • omaglica |
| • osjećaj slabosti | • spori otkucaji srca | • osjećaj lupanja srca |
| • zvonjava u ušima | • bezvoljnost | • smanjena osjetljivost na bol |
| • začepljenost nosa | • nesvjestica | • osjećaj žarenja |
| • proljev | • kašalj | • piskanje pri disanju |
| • crvenilo | • nelagoda u trbuhu | • koprivnjača |
| • bol u mišićima | • oticanje lica | • bol u udovima |
| • povišen krvni tlak | • bol u zglobovima | • upala nosa ili ždrijela |
| • naglo oticanje lica ili grla | • snižen krvni tlak | • navala vrućine |
| • oteknuće udova | • nelagoda u prsnom košu | • osjećaj vrućine |
| • vrtoglavica | • oticanje lica | • povišena tjelesna temperatura |
| • nelagoda u želucu | • pogoršanje tegoba s disanjem | • smanjena osjetljivost u ustima |
| • grčevi u mišićima | • stezanje mišića | • ukočenost mišića i kostiju |

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- | | | |
|-----------------------------------|-----------------------|---|
| • nevoljno drhtanje | • svrbež očiju | • spori otkucaji srca zbog smetnji provođenja impulsa |
| • crvenilo očiju | • oticanje uha | • povećana osjetljivost na bol |
| • bol u uhu | • bronhospazam | • opstrukcija gornjeg dijela dišnog sustava |
| • grlobolja | • curenje nosa | • crveni osip |
| • ubrzano disanje | • žgaravica | • promjena boje kože (ljubičaste šare) |
| • osip koji svrbi | • nelagoda na koži | • hladnoća udova |
| • osjećaj vrućine i hladnoće | • mišićno-kostana bol | • zgrušavanje krvi na mjestu primjene injekcije |
| • otežano gutanje | • curenje nosa | • promjena boje kože |
| • bol na mjestu primjene infuzije | • bolest nalik gripi | • oteknuće |

- reakcija na mjestu primjene infuzije
- malaksalost

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- niže razine kisika u krvi
- ozbiljna upala krvnih žila

U nekih bolesnika, koji su na početku liječeni preporučenom dozom, a kasnije dulje vrijeme smanjenom dozom lijeka, češće su prijavljeni neki simptomi Fabryjeve bolesti.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Fabrazyme

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Pripremljene i razrijeđene otopine

Pripremljena otopina ne može se čuvati i mora se odmah razrijediti. Razrijeđena se otopina može čuvati do 24 sata na temperaturi 2°C – 8°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Fabrazyme sadrži

- Djelatna tvar je agalzidaza beta, jedna bočica sadrži 5 mg. Nakon rekonstitucije jedna bočica sadrži 5 mg agalzidaze beta.
- Drugi sastojci su:
 - manitol (E421)
 - natrijev dihidrogenfosfat hidrat (E339)
 - natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339)

Kako Fabrazyme izgleda i sadržaj pakiranja

Fabrazyme dolazi u obliku bijelog do bjelkastog praška. Nakon pripreme za primjenu lijek je bistra, bezbojna tekućina koja ne sadrži vidljive čestice. Pripremljena otopina mora se dodatno razrijediti. Veličine pakiranja: 1, 5 i 10 bočica u kutiji. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi B.V., Paasheuwelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemska.

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

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

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu - rekonstitucija, razrjeđivanje i primjena

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mora se rekonstituirati s vodom za injekcije, razrijediti s 0,9% otopinom natrijevog klorida za injekciju i zatim primijeniti intravenskom infuzijom.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja su odgovornost korisnika. Rekonstituirana otopina ne može se čuvati i mora se odmah razrijediti; samo se razrijeđena otopina može čuvati do 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

Primjena aseptičkog postupka

1. Na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika određuje se broj bočica koje treba rekonstituirati te ih se izvadi iz hladnjaka da se ugriju na sobnu temperaturu (otprilike 30 minuta). Jedna bočica lijeka Fabrazyme namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu.

Rekonstitucija

2. Jedna bočica lijeka Fabrazyme od 5 mg mora se rekonstituirati s 1,1 ml vode za injekcije. Potrebno je izbjegavati naglo izlijevanje vode za injekcije na prah i pjenjenje. To se postiže polaganim ulijevanjem vode za injekcije kap po kap niz unutarnju stijenku bočice, a ne izravno na liofilizat. Bočicu je potrebno lagano između dlanova zarolati i nagnuti. Bočica se ne smije preokretati, vrtjeti ni tresti.
3. Rekonstituirana otopina je bistra bezbojna otopina koja sadrži 5 mg agalzidaze beta po ml. pH vrijednost rekonstituirane otopine je otprilike 7,0. Prije daljnjeg razrjeđivanja rekonstituirana se

otopina u svakoj bočici mora vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost čestica i promjena boje. Ne smije se upotrijebiti otopina u kojoj ima stranih čestica ili ako je promijenila boju.

4. Nakon rekonstitucije preporučuje se odmah razrijediti sadržaj bočica kako bi se na najmanju moguću mjeru svelo stvaranje čestica proteina koje nastaju s vremenom.
5. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Razrjeđivanje

6. Prije dodavanja rekonstituiranog volumena lijeka Fabrazyme potrebnog za dozu za bolesnika preporučuje se iz infuzijske vrećice ukloniti jednaki volumen 0,9% otopine natrijevog klorida za injekciju.
7. Zrak iz infuzijske vrećice mora se ukloniti da bi kontakt između zraka i tekućine bio što manji.
8. Potrebno je polako izvući 1,0 ml (što odgovara 5 mg) rekonstituirane otopine iz svake bočice do ukupnog volumena potrebnog za dozu za bolesnika. Filtar igle ne smije se koristiti i potrebno je izbjegavati pjenjenje.
9. Zatim se rekonstituirana otopina mora polako ubrizgati izravno u 0,9% otopinu natrijevog klorida za injekciju (ne u prostor ispunjen zrakom) do konačne koncentracije između 0,05 mg/ml i 0,7 mg/ml. Ukupni volumen 0,9% otopine natrijevog klorida za infuziju (između 50 i 500 ml) određuje se na temelju pojedinačne doze. Za doze manje od 35 mg uzima se najmanje 50 ml, za doze od 35 do 70 mg najmanje 100 ml, za doze od 70 do 100 mg najmanje 250 ml, a za doze iznad 100 mg mora se uzeti isključivo 500 ml. Potrebno je lagano preokrenuti ili nježno pritiskati infuzijsku vrećicu kako bi se promiješala razrijeđena otopina. Infuzijska se vrećica ne smije tresti niti prekomjerno protresati.

Primjena

10. Da bi se uklonile čestice proteina preporučuje se razrijeđenu otopinu primjenjivati kroz “in-line” filter male sposobnosti vezanja proteina s porama veličine 0,2 µm. To neće prouzročiti smanjenje aktivnosti agalzidaze beta. Početna brzina i.v. infuzije ne smije biti veća od 0,25 mg/min (15 mg/sat). Brzina infuzije može se smanjiti u slučaju pojave reakcija povezanih s infuzijom.

Nakon što se u bolesnika dobro utvrdi podnošljivost, brzina infuzije može se povećati u koracima od 0,05 do 0,083 mg/min (koraci od 3 do 5 mg/sat) sa svakom sljedećom infuzijom. U kliničkim ispitivanjima u klasičnih bolesnika, brzina infuzije se postupno povećavala kako bi se postiglo minimalno trajanje infuzije od 2 sata. To se postiglo nakon 8 početnih infuzija pri 0,25 mg/min (15 mg/sat), bez pojave reakcija povezanih s infuzijom, promjene brzine infuzije ili prekida infuzije. Dozvoljeno je daljnje smanjenje trajanja infuzije na 1,5 sat u bolesnika bez novih reakcija povezanih s infuzijom tijekom zadnjih 10 infuzija ili bez prijavljenih ozbiljnih nuspojava tijekom zadnjih 5 infuzija. Svaki porast brzine od 0,083 mg/min (~5 mg/sat) održavan je tijekom 3 uzastopne infuzije, bez pojave novih reakcija povezanih s infuzijom, promjene brzine infuzije ili prekida infuzije, prije sljedećeg povećanja brzine.

Za bolesnike tjelesne težine < 30 kg, maksimalna brzina infuzije mora ostati na 0,25 mg/min (15 mg/sat).