

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fabrazyme 35 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Fabrazyme 5 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Fabrazyme 35 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Egy injekciós üveg Fabrazyme 35 mg névleges mennyiségnek megfelelő béta-agalzidázt tartalmaz. 7,2 ml injekcióhoz való vízzel való feloldást követően egy-egy injekciós üveg Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) béta-agalzidázt tartalmaz. Az így kapott oldatot tovább kell hígítani (lásd 6.6 pontot).

Fabrazyme 5 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Egy injekciós üveg Fabrazyme 5 mg névleges mennyiségnek megfelelő béta-agalzidázt tartalmaz. 1,1 ml injekcióhoz való vízzel való feloldást követően egy-egy injekciós üveg Fabrazyme 5 mg/ml béta-agalzidázt tartalmaz. Az így kapott oldatot tovább kell hígítani (lásd 6.6 pontot).

A béta-agalzidáz az emberi α -galaktozidáz A rekombináns formája és rekombináns DNS technológiával állítják elő kínai hörcsög petesejtkultúrájának (CHO) a felhasználásával. A rekombináns forma aminosav-szekvenciája, valamint az azt kódoló nukleotidszekvencia azonos az α -galaktozidáz A természetes formájával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
Fehér vagy törtfehér liofilizátum vagy por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Fabrazyme alkalmazása igazoltan Fabry-betegségben (α -galaktozidáz A-hiányban) szenvedő betegek hosszan tartó, enzimpótló kezelésére javallt.

A Fabrazyme alkalmazása felnőttek, valamint 8 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők számára javallt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Fabrazyme alkalmazását Fabry-betegség vagy más örökletes anyagcsere-betegségek kezelésében jártas orvosnak kell felügyelnie.

Adagolás

A Fabrazyme ajánlott adagja testtömeg-kilogrammonként, kéthetente, egyszer 1 mg, vénás infúzió formájában beadva.

A Fabrazyme-infúziót jól toleráló betegek esetében szóba jöhet az infúzió otthoni beadása is. A kezelőorvos általi kiértékelés és javaslat után kell meghozni a döntést, hogy a beteg a továbbiakban otthon kapja meg az infúziót. Ha a beteg az otthoni infúzió közben mellékhatást tapasztal, akkor

azonnal **le kell állítania az infúziót**, és egészségügyi szakember segítségét kell kérnie. Ilyen esetben a további infúziókat lehetőleg egészségügyi intézményben kell megkapnia. Az infúziók otthoni beadása során változatlan dózist és adagolási sebességet kell alkalmazni, és egészségügyi szakember felügyelete nélkül nem szabad módosítani ezeket.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség az adagolás módosítására.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatosan nem történtek vizsgálatok.

Idősek

65 évesnél idősebb betegek esetén a Fabrazyme biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan nincsenek adatok, továbbá ezen betegcsoport esetén nincs ajánlott gyógyszeradagolási rend sem.

Gyermekek és serdülők

A Fabrazyme biztonságosságát és hatásosságát 0-7 éves gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat 5-7 éves gyermekek esetében. 0-4 éves gyermekek esetében nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A 8-16 éves gyermekek és serdülők esetében nincs szükség az adagolás módosítására.

A 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél az infúzió maximális sebessége 0,25 mg/perc (15 mg/óra) kell, hogy maradjon.

Az alkalmazás módja

A Fabrazyme-ot intravénás infúzióban (iv.) kell beadni.

Az iv. infúzió kezdeti sebessége nem haladhatja meg a percenkénti 0,25 mg-ot (óránként 15 mg-ot). Infúzióval összefüggő reakciók megjelenése esetén az infúzió sebessége csökkenthető.

Ha sikerült kellőképpen megbizonyosodni arról, hogy a beteg jól tűri a gyógyszert, az infúzió sebessége minden további beadáskor 0,05–0,083 mg/perc-es (3–5 mg/óra) lépésekben növelhető. Klasszikus betegpopulációnál végzett klinikai vizsgálatokban az infúzió sebességét fokozatosan növelték, hogy elérjék a minimális, 2 órás beadási időt. Ezt 8, 0,25 mg/perc (15 mg/óra) sebességű, kezdeti infúzió után érték el, melyek során nem jelentkeztek infúzióval összefüggő reakciók, nem volt szükség az infúzió sebességének módosítására és a beadás megszakítására sem. Az infúzió beadási idejét tovább lehetett csökkenteni 1,5 órára azoknál a betegeknél, akiknél az utolsó 10 infúzió során nem jelentkeztek új, infúzióval összefüggő reakciók, vagy az utolsó 5 infúzió során nem tapasztaltak súlyos nemkívánatos eseményeket. Minden egyes 0,083 mg/perc-es (~5 mg/óra) sebességnövelést 3, egymást követő infúzióon át tartottak fenn úgy, hogy a következő sebességnövelés előtt infúzióval összefüggő reakciók nem jelentkeztek, nem volt szükség az infúzió sebességének módosítására és a beadás megszakítására sem.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Immunogenitás

Mivel a béta-agalzidáz (r-hαGAL) egy rekombináns protein, a kis enzimaktivitású vagy enzimaktivitás nélküli betegeknél várható az IgG antitestek kifejlődése. A betegek többségénél általában az első Fabrazyme-infúzió utáni 3 hónapon belül béta-agalzidázzal szembeni IgG antitestek fejlődtek ki. A klinikai vizsgálatokban részt vevő szeropozitív betegek többségénél vagy csökkenő tendencia mutatkozott a titerben (az alapján, hogy a titer a csúcsmérés és az utolsó mérés között legalább negyedére csökkent) (a betegek 40%-ánál), vagy tolerálták (2 egymást követő radioimmuno-precipitációs (RIP) minta igazolta az antitestek hiányát) (a betegek 14%-a), vagy stabilitást mutattak (a betegek 35%-a).

Infúzióval összefüggő reakciók

Azok a betegek, akiknél antitestek jelentek meg az r-hαGAL-ra, nagyobb valószínűséggel tapasztalnak az infúzióval összefüggő túlérzékenységi reakciókat (IAR), amelyek az infúzió napján előforduló, bármilyen, ezzel kapcsolatos nemkívánatos eseményként kerülnek meghatározásra. Ezeket a betegeket a béta-agalzidáz újbóli adagolásakor körültekintéssel kell kezelni (lásd 4.8 pont). Az antitestállapotot rendszeresen ellenőrizni kell.

A klinikai vizsgálatokban a betegek hatvanhét százaléka (67%) az infúzióval kapcsolatosan legalább egy reakciót tapasztalt (lásd a 4.8 pontot). Az IAR-ek gyakorisága idővel csökken. Azon betegek esetében, akik a klinikai vizsgálat során béta-agalzidázzal való kezelés folyamán enyhe vagy közepes fokú, az infúzióval összefüggő reakciót mutattak, folytatódott a terápia az infúzió beadási sebességének csökkentése (~0,15 mg/perc; 10 mg/óra) és/vagy antihisztaminokkal, paracetamollal, ibuprofénnel és/vagy kortikoszteroidokkal való előzetes kezelés után.

Túlérzékenység

Mint minden intravénás, proteintartalmú gyógyszer esetén, itt is előfordulhatnak allergiás jellegű túlérzékenységi reakciók.

A betegek egy kis hányadánál olyan reakciók jelentkeztek, amelyek azonnali (I. típusú) túlérzékenységre utalnak. Ha súlyos allergiás vagy anafilaktikus jellegű reakciók lépnek föl, mérlegelni kell a Fabrazyme adásának azonnali felfüggesztését és a megfelelő kezelés elindítását. Vészhelyzet esetén a jelenleg érvényes, szabványos orvosi kezelési eljárásokat be kell tartani. Óvatos újramezéléssel újból Fabrazyme-et adagoltak mind a 6 betegnek, akiknél egy klinikai vizsgálatban IgE antitesteket mutattak ki, vagy a bőrteszt Fabrazyme-ra pozitívnak bizonyult. Ebben a vizsgálatban az újramezelést kisebb dózissal és kisebb beadási sebességgel (a terápiás dózis $1/2$ -e az ajánlott infúziós sebesség $1/25$ -ével) kezdték. Ha a beteg már jól tűri a készítményt, a dózist meg lehet növelni, amíg eléri az 1 mg/kg-os terápiás dózist, továbbá a beteg toleranciájától függően az infúzió adagolását fokozatosan gyorsítani lehet.

Előrehaladott vesebetegségben szenvedő betegek

A Fabrazyme-kezelésnek a vesére kifejtett hatása korlátozott lehet előrehaladott vesebetegség esetén.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat és *in vitro* metabolizmusvizsgálatokat nem végeztek. Metabolizmusa alapján kevésbé valószínű, hogy a béta-agalzidáz részt vesz citokróm P450 által közvetített gyógyszerkölsönhatások kiváltásában.

A Fabrazyme nem alkalmazható klorokinnal, amiodaronnal, benokinnel vagy gentamicinnel a gátolt intracelluláris α -galaktozidáz A-aktivitás elvi kockázata miatt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A terhes nők béta-agalzidáz-kezelésével kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Elővigyázatosságból, a Fabrazyme alkalmazását terhesség alatt ajánlatos kerülni.

Szoptatás

A béta-agalzidáz kiválasztódik az anyatejbe. A béta-agalzidáz újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatása nem ismert. El kell dönteni, hogy a szoptatást vagy a Fabrazyme-kezelést függesztik-e fel, figyelembe véve a szoptatás előnyeit a csecsemő, valamint a kezelés előnyeit az anya szempontjából.

Termékenység

A Fabrazyme termékenységre gyakorolt esetleges káros hatásainak megállapítására vonatkozó vizsgálatokat nem végeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Fabrazyme a beadása napján kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mert szédülés, álmoság, vertigo és eszméletvesztés léphet fel (lásd a 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Mivel a béta-agalzidáz (r-h α GAL) egy rekombináns fehérje, IgG-antitestek kialakulása várható az olyan betegeknél, akiknél minimális vagy teljesen hiányzik a maradék enzimaktivitás. Azok a betegek, akiknek r-h α GAL-ellenes antitestjük van, nagyobb valószínűséggel tapasztalhatnak az infúzióval összefüggő túlérzékenységi reakciókat (IAR). Kiszámú betegnél azonnali (I-es típusú) túlérzékenységre utaló reakciókról számoltak be (lásd 4.4 pont).

Nagyon gyakori mellékhatásként hidegrázás, láz, hidegérzet, hányinger, hányás, fejfájás és paraesthesia fordult elő. A betegek 67%-a észlelt legalább egy, infúzióval kapcsolatos reakciót. A forgalomba hozatalt követően anaphylaxiás reakciókról számoltak be.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Mellékhatásokról összesen 168 (154 férfi, 14 nő), legfeljebb 5 éven keresztül legalább egy Fabrazyme-infúzióval (kéthetente 1 mg/ttkg adag) kezelt beteg esetén számoltak be klinikai vizsgálatok során, ezekről szervrendszerenkénti osztályozás és gyakoriság (nagyon gyakori: $\geq 1/10$, gyakori: $\geq 1/100 - < 1/10$, nem gyakori: $\geq 1/1000 - < 1/100$) szerint az alábbi táblázat ad összegzést. A kezelt betegek viszonylag kis számát figyelembe véve, egy mellékhatás egy betegnél való előfordulását a „nem gyakori” kategóriába sorolták. Az alábbi táblázat a „nem ismert” (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) gyakorisági kategóriában tartalmazza azokat a mellékhatásokat is, melyeket kizárólag a forgalomba hozatal követő időszak alatt jelentettek. Súlyosság tekintetében a mellékhatások többnyire az enyhe fokútól a mérsékeltig terjedtek:

Fabrazyme-kezelés esetén a mellékhatások előfordulása

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		nasopharyngitis	rhinitis	
Immunrendszeri betegségek és tünetek				anafilaktoid reakció
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás, paraesthesia	szédülés, aluszékonyság, hypoaesthesia, égő érzés, letargia, ájulás	hyperaesthesia, tremor	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	---	fokozott könnyezés	szemviszketés, hyperaemia	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	---	tinnitus, szédülés	fülduzzanat, fülfájdalom	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	---	tachycardia, palpáció, bradycardia	sinus bradycardia	---
Érbetegségek és tünetek	---	bőrpír, magas vérnyomás, sápadtság, alacsony vérnyomás, hőhullámok	hideg végtagok	---
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	---	dyspnoe, orrdugulás, torokszorulás, köhögés, zihálás, súlyos dyspnoe	bronchospasmus, gége- és garatfájdalom, rhinorrhoea, tachypnoe, felső légúti vérbőség	hypoxia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányinger, hányás	hasi fájdalom, a has felső részét érintő fájdalom, hasi diszkomfortérzés, a gyomrot érintő diszkomfortérzés, orális hypoaesthesia, hasmenés	dyspepsia, dysphagia	---

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	---	pruritus, urticaria, bőrküítés, erythema, általános viszketés, angioneuroticus oedema, duzzadt arc, maculopapularis kiütés	livedo reticularis, erythemás kiütés, viszkető kiütés, bőrelszíneződés, diszkomfortérzés a bőrön	leukocytoclastic vasculitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	---	végtagfájdalom, myalgia, hátfájdalom, izomspasmus, arthralgia, izomfeszesség, a mozgásszervek merevsége	csont-izomrendszeri fájdalom	---
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	hidegrázás, pyrexia, hidegérzet	fáradtság, mellkasi diszkomfort, melegségérzés, perifériás oedema, fájdalom, asthenia, mellkasi fájdalom, arc-oedema, hyperthermia	hidegérzet, melegségérzés, influenzaszerű betegség, fájdalom az infúzió helyén, reakció az infúzió helyén, thrombosis az infúzió helyén, rossz közérzet, oedema	---
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				Csökkent oxigénszaturáció

Jelen táblázatban az $\geq 1\%$ definíciója a 2 vagy több betegnél előforduló mellékhatás.

A mellékhatások terminológiája a Gyógyszer szabályozási Tevékenységek Orvosi Szótárán (MedDRA) alapul.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzióval összefüggő reakciók

Az infúzióval összefüggő reakciók leggyakrabban láz és hidegrázás formájában jelentkeztek. Egyéb tünetek: enyhe vagy közepesen súlyos dyspnoe, hypoxia (csökkent oxigénszaturáció) szorító érzés a torokban, mellkasi diszkomfort-érzés, bőrpír, pruritus, urticaria, arc-oedema, angioneuroticus oedema, rhinitis, hörgőgörcs, tachypnoe és/vagy zihálás, mérsékelt hypertensio, hypotensio, tachycardia, palpitations, hastáji fájdalom, hányinger, hányás, infúzióhoz kapcsolódó fájdalom, mint végtagfájdalom, myalgia és fejfájás.

A túlérzékenységi reakciók kezelése céljából az infúzió sebességének a mérséklésére, valamint nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adására került sor. A betegek hatvanhét százalékánál (67%-ánál) legalább egyszer előfordul infúzióval összefüggő reakció. Az említett reakciók gyakorisága idővel csökkent. Ezeknek a reakcióknak a legnagyobb része IgG antitestek létrejöttének és/vagy a komplementrendszer aktiválásának eredményeként jön létre. Korlátozott számú betegben IgE antitesteket mutattak ki (lásd a 4.4 pontot).

Gyermekek és serdülők

A klinikai vizsgálatokból származó korlátozott számú adat arra utal, hogy a Fabrazyme-kezelés biztonságossági profilja a kéthetente 0,5 mg/ttkg-mal vagy 4 hetente 1,0 mg/ttkg-mal kezelt, 5-7 éves gyermekgyógyászati betegek esetében hasonló a kéthetente 1,0 mg/ttkg-mal kezelt (7 évnél idősebb) betegekéhez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során legfeljebb 3 mg/testtömegkilogrammnak megfelelő dózist adtak.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, enzimek.

ATC kód: A16AB04.

Fabry-betegség

A Fabry-betegség egy örökletes, heterogén és több szervrendszert érintő progresszív betegség, amely férfiaknál és nőknél egyaránt előfordul. A betegséget az α -galaktozidáz elégtelensége jellemzi. A csökkent vagy hiányzó α -galaktozidáz-aktivitás a globotriaoszil-ceramid (GL-3) és szolubilis formája a lizo-GL-3 plazmakoncentrációjának emelkedéséhez, valamint számos sejtípus lizoszómáiban a GL-3 felszaporodásához vezet, ideértve az endothelialis és a parenchymalis sejteket, ami a renalis, cardialis és a cerebrovascularis komplikációk következtében végül az életet veszélyeztető klinikai elváltozások kialakulásához vezet.

Hatásmechanizmus

Az enzimpótló terápia alkalmazása mögött az a megfontolás áll, hogy az enzimaktivitást olyan szintre kell hozni, amely elégséges a szervek szöveteiben felszaporodott szubsztrátum eltávolításához, és ezáltal megelőzi, stabilizálja vagy visszafordítja a szervek funkciójának progresszív hanyatlását, mielőtt visszafordíthatatlan károsodás lépne fel.

Intravénás infúziót követően a béta-agalozidáz gyorsan kiürül a vérkeringésből, a vascularis endothelialis és parenchymalis sejtek lizoszómái veszik fel, feltehetőleg a mannóz-6-foszfát-, mannóz- és azialoglukoprotein-receptorok közvetítésével.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Fabrazyme hatásosságát és biztonságosságát két, gyermekgyógyászati betegeken végzett, egy dóziskereső, két kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban, egy nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban férfi és női betegeknél, valamint a publikált tudományos szakirodalomban értékelték.

A dóziskereső vizsgálatban kéthetenként egyszer adott 0,3, 1,0 és 3,0 mg/ttkg-os, valamint kétnaponként egyszer adott 1,0 és 3,0 mg/ttkg-os dózisok hatásait vizsgálták. Mindegyik adagolási fokozatnál a GL-3-szint csökkenését észlelték a vesében, szívben, bőrben és plazmában. A

plazma-GL-3 dózisfüggő módon ürült, de a 0,3 mg/ttkg-os adagnál kevésbé volt egyenletes. Továbbá, az infúzióval összefüggő reakciók dózisfüggők voltak.

Az első placebokontrollos klinikai vizsgálatban, amelyet 58 (56 férfi és 2 nő), klasszikus fenotípusú Fabry-betegségben szenvedő betegnél végeztek, 20 heti kezelést követően a Fabrazyme hatásosnak mutatkozott a GL-3 kiürítésében a vese vascularis endotheliumából. Ez a clearance a Fabrazyme-mal kezelt betegek 69%-ánál (20/29) volt kimutatható, míg a placebóval kezelt betegek esetében egyszer sem ($p < 0,001$). Ezt az eredményt támasztotta alá továbbá az, hogy a GL-3 jelenléte statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a vesében, a szívben, a bőrben együttesen, és ez volt megfigyelhető béta-agalzidázal kezelte betegek egyes szerveiben is, szemben a placebóval kezelt betegekkel ($p < 0,001$). A GL-3 béta-agalzidáz-kezelés hatására történő tartós kiürülését a vese vascularis endotheliumából alátámasztotta továbbá a vizsgálat egy nyílt elrendezésű kiterjesztése is. Ezt a 6 hónap után kapott adatok szerint 49 betegből 47-nél (96%), míg a vizsgálat végén (5 évig tartó kezelés után) rendelkezésre álló adatok szerint 8 betegből 8-nál (100%) sikerült elérni. A GL-3-kiürülést számos sejttípusban elérték a vesében. A plazma GL-3-szintje a kezeléssel gyorsan normalizálódott és 5 éven keresztül normális maradt.

A vesefunkció, amelyet a glomeruláris filtrációs rátával és szérumkreatininnel, valamint a proteinuria alapján mértek, a betegek többségénél stabil maradt. Mindemellett, néhány előrehaladott vesebetegségben szenvedő betegnél a Fabrazyme-kezelés csak kis hatást gyakorolt a vesefunkcióra.

Bár célzott vizsgálatokat nem végeztek a neurológiai tünetekre gyakorolt hatás felmérésére, az adatok arra is utalnak, hogy az enzimpótló terápiának köszönhetően fájdalomnyhülés, illetve a betegek életminőségének javulása tapasztalható.

Végeztek egy másik kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot is, 82 (72 férfi és 10 nő), klasszikus fenotípusú Fabry-betegségben szenvedő beteg, amelynek célja az volt, hogy meghatározzák, a Fabrazyme csökkenti-e a renális, cardialis és cerebrovascularis betegség vagy halál előfordulásának gyakoriságát. A klinikai események aránya lényegesen kisebb volt a Fabrazyme-mal kezelt betegek között a placebóval kezelt betegekhez viszonyítva (53%-os kockázatsökkenés az intent-to-treat populációban ($p=0,0577$); 61%-os kockázatsökkenés a protokollpopulációban ($p=0,0341$)). Ezt az eredményt a renális, cardialis és cerebrovascularis eseményekkel kapcsolatban egyaránt tapasztalták.

Két nagy, megfigyeléses vizsgálatban követtek egy betegcsoportot ($n=89-105$), akiknél a Fabrazyme-ot vagy a szokásos dózisban alkalmazták (1,0 mg/ttkg kéthetente) vagy csökkentett dózisban alkalmazták (0,3-0,5 mg/ttkg Fabrazyme kéthetente), amelyről alfa-agalzidázra váltottak (0,2 mg/ttkg kéthetente), vagy pedig közvetlenül alfa-agalzidázra váltottak (0,2 mg/ttkg kéthetente). A valós körülményeken alapuló (real-world clinical setting) vizsgálatok megfigyeléses és többcentrumos elrendezése miatt, zavaró tényezők (például a betegek kiválasztása és kezelési csoportba sorolása, valamint a vizsgálóhelyeken elérhető paraméterek az idő előrehaladtával) befolyásolják az eredmények értelmezését. Mivel a Fabry-betegség ritka, a megfigyeléses vizsgálatok vizsgálati populációja átfedett és a betegek száma alacsony volt az egyes vizsgálatok kezelési csoportjaiban. Ezenkívül, a betegség súlyosabb formájában szenvedő legtöbb (főleg férfi) beteg a szokásos dózisban kapta a Fabrazyme-ot, míg a csökkentett dózist sokkal gyakrabban kapták a betegség kevésbé súlyos formájában szenvedő, valamint a női betegek. Ezért, a kezelési csoportok összehasonlításakor az adatokat körültekintéssel kell értelmezni.

A szokásos Fabrazyme-dózist kapó csoportnál nem figyelték meg a szív-, a vese- vagy a neurológiai funkciók, illetve a Fabry-betegség tüneteinek jelentős változását. Ugyanígy, a csökkentett Fabrazyme-dózist kapó csoport betegeinél sem figyelték meg a szív- vagy a neurológiai funkciók jelentős változását, ugyanakkor a becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated glomerular filtration rate, eGFR) alapján vizsgált vesefunkciós paraméterek romlottak a kisebb dózist kapó betegeknél ($p<0,05$). Az eGFR évenkénti csökkenése mérséklődött a Fabrazyme szokásos dózisára visszaállított betegeknél. Ezek az eredmények összhangban vannak a Kanadai Fabry-betegség Regiszter (Canadian Fabry Disease Initiative Registry) 10 éves utánkövetési adataival.

A megfigyeléses vizsgálatokban a Fabry-betegség tüneteinek (pl. gastrointestinalis fájdalom, hasmenés) fokozódását figyelték meg a csökkentett dózisú béta-agalzidázt kapó betegeknél.

A forgalomba hozatalt követően is olyan betegekkel szereztek tapasztalatokat, akik kéthetente 1 mg/ttkg-os dózissal kezdték a Fabrazyme-kezelést, és később hosszabb időn keresztül kaptak csökkentett dózist. Ilyen betegek közül néhányan spontán beszámoltak a következő tünetek némelyikének erősebbé válásáról: fájdalom, paraesthesia, hasmenés, továbbá cardialis, központi idegrendszeri és renalis manifestációk. Ezek az említett tünetek a Fabry-betegség természetes lefolyására emlékeztetnek.

A Fabry-regiszter adatainak elemzése során, a klasszikus Fabry-betegség miatt kezelt azon férfi betegeknél, akiknél tartósan jelen voltak béta-agalzidázzal szembeni IgG antitestek, az első súlyos klinikai esemény 1000 személyévre vetített előfordulási aránya (95%-os konfidencia intervallum) 43,98 (18,99; 86,66) volt az alacsony; 48,60 (32,03; 70,70) a közepes; és 56,07 (30,65; 94,07) a magas csúcstitert mutató csoportban. A megfigyelt különbségek statisztikailag nem szignifikánsak.

Gyermekek és serdülők

Egy nyílt elrendezésű, gyermekekkel és serdülőkkel végzett vizsgálatban tizenhat Fabry-betegségben szenvedő (8-16 éves, 14 férfi, 2 nő) beteget egy évig kezeltek kéthetente adott 1,0 mg/ttkg-mal. Minden betegnél, akinél GL-3-felhalmozódást mutattak ki a vizsgálat megkezdésekor, sikerült elérni a GL-3 kiürülését a bőr superficialis vascularis endotheliumában. A két nőbetegnél csak csekély mértékű GL-3-felhalmozódást mutattak ki a superficialis vascularis endotheliumban a vizsgálat megkezdésekor, vagy azt egyáltalán nem mutatták ki, ami miatt a fenti következtetés kizárólag a férfi betegek esetében alkalmazható.

Egy további, 5 éves, nyílt elrendezésű, gyermekekkel és serdülőkkel végzett vizsgálatba 31, 5 és 18 év közötti fiú/férfibeteget randomizáltak a főbb szerveket érintő klinikai tünetek megjelenése előtt, és két, kisebb dózisú béta-agalzidáz adagolási rend szerint kéthetente 0,5 mg/ttkg-mal vagy négyhetente 1,0 mg/ttkg-mal kezelték őket. Az eredmények hasonlóak voltak a két kezelési csoportban. A vizsgálatot adagemelés nélkül befejező 27 betegből 19-nél a kezelés során, a kezelés megkezdését követő valamennyi időpontban a GL-3 mennyisége a bőr superficialis vascularis endotheliumában nullára csökkent vagy nulla szinten maradt. Egy 6 betegből álló alcsoportban mind a vizsgálat megkezdésekor, mind 5 év után vesebiopsziát vettek: valamennyi betegnél a GL-3-felhalmozódás a vese capillaris endotheliumában nullára csökkent, de a podocytaiban lévő GL-3-felhalmozódás tekintetében erősen változó hatásokat figyeltek meg, 3 betegnél csökkenéssel. Tíz (10) beteg felelt meg a protokoll szerinti adagemelés kritériumának, kettőnél (2) emelték az adagot az ajánlott, kéthetente adandó 1,0 mg/ttkg-ra.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A felnőttek esetében a béta-agalzidáz testtömeg-kilogrammonkénti 0,3 mg, 1 mg és 3 mg mennyiségű intravénás adását követően az AUC-értékek – a clearance csökkenése miatt – a dózisarányosnál nagyobb mértékben nőttek, ami a clearance szaturációjára utal. Az eliminációs felezési idő a dózistól függetlennek mutatkozott és 45-től 100 percig terjedt.

A felnőttek esetében a béta-agalzidáz körülbelül 300 perces, testtömeg-kilogrammonkénti 1 mg mennyiségű, kéthetenkénti intravénás adását követően az átlagos C_{max} -plazmakoncentráció 2000 és 3500 ng/ml között változott, ugyanakkor az AUC_{inf} 370 és 780 $\mu g \cdot perc/ml$ közötti értékeket mutatott. A V_{ss} 8,3-40,8 l között, a plazma-clearance 119-345 ml/perc, míg az átlagos eliminációs felezési idő 80 és 120 perc között változott.

A béta-agalzidáz egy fehérje, metabolikus elbomlása pedig feltehetőleg peptidhidrolízis révén megy végbe. Következésképpen a májkárosodás klinikailag szignifikáns mértékben nem befolyásolja a béta-agalzidáz farmakokinetikáját. A béta-agalzidáz vesén keresztüli ürítése csak kisebb mértékben játszik szerepet a clearance-ben.

Gyermekek és serdülők

A Fabrazyme farmakokinetikai tulajdonságait két, gyermekgyógyászati betegeken végzett vizsgálatban is értékelték. Az egyik vizsgálatban 15, farmakokinetikai adatokkal rendelkező, 8,5-16 éves, 27,1-64,9 kg közötti testtömegű gyermeket kéthetente 1,0 mg/ttkg-mal kezeltek. A testtömeg nem befolyásolta a béta-agalzidáz ürülését ebben a populációban. A kiindulási időpontban mért CL (clearance=ürülés) percenként 77 ml, míg a Vss 2,6 l volt; a felezési idő 55 perc volt. Az IgG-szerokonverziót követően a CL percenként 35 ml-re csökkent, a Vss 5,4 literre emelkedett, míg a felezési idő 240 percre nőtt. A szerokonverziót követő változások nettó hatása az AUC- és C_{max} -értékek alapján az expozíció 2-3-szorosára való növekedésében jelentkezett. Azoknál a betegeknél, akiknél a szerokonverziót követően az expozíció növekszik, váratlan biztonsági problémák nem fordultak elő.

A másik vizsgálatban 30, farmakokinetikai adatokkal rendelkező 5-18 éves beteget két, kis dózist alkalmazó adagolási rend szerint – kéthetente 0,5 mg/ttkg-mal vagy négyhetente 1,0 mg/ttkg-mal – kezeltek. A kéthetente 0,5 mg/ttkg-mal kezelteknél az átlagos CL 4,6 ml/perc/ttkg, a Vss 0,27 l/ttkg, a felezési idő pedig 88 perc volt, míg a négyhetente 1,0 mg/ttkg-mal kezelteknél az átlagos CL 2,3 ml/perc/ttkg, a Vss 0,22 l/ttkg, a felezési idő pedig 107 perc volt. Az IgG-szerokonverziót követően a CL nem változott számottevően (+ 24% a kéthetente 0,5 mg/ttkg-mal kezelteknél, illetve +6% a négyhetente 1,0 mg/ttkg-mal kezelteknél), míg a Vss 1,8-szer volt magasabb a kéthetente 0,5 mg/ttkg-mal kezelteknél, illetve 2,2-szer volt magasabb a négyhetente 1,0 mg/ttkg-mal kezelteknél, a nettó hatás a C_{max} -értékek kismértékű csökkenése (legfeljebb -34% [kéthetente 0,5 mg/ttkg-mal kezeltek] illetve -11% [négyhetente 1,0 mg/ttkg-mal kezeltek]) és változatlan AUC-értékek mellett (-19% [kéthetente 0,5 mg/ttkg-mal kezeltek], illetve -6% [négyhetente 1,0 mg/ttkg-mal kezeltek]) jelentkezett.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, egyszeri adaggal végzett toxicitási, ismételt adagolású dózistoxicitási, és embrionalis/foetalis toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A fejlődés további szakaszaira vonatkozó vizsgálatokat nem végeztek. Genotoxikus és karcinogén hatás nem valószínű.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E421)
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (E339)
dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (E339)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Feloldott és hígított oldatok

Mikrobiológiai okok miatt a készítményt haladéktalanul fel kell használni. Ha nem kerül sor a készítmény azonnali alkalmazására, akkor a felbontást követő és a használatot megelőző tárolási körülményekkel összefüggő felelősség kizárólag a készítmény felhasználóját terheli. Az elkészített oldat nem tárolható, hanem azonnal fel kell hígítani. A hígított oldatot 2 °C és 8 °C között legfeljebb 24 órán át lehet tárolni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fabrazyme 35 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A Fabrazyme 35 mg por átlátszó, I. típusú, 20 ml-es injekciós üvegben kerül forgalomba, amely szilikonos butildugóval, alumíniumkupakkal és műanyag, lepattintható védőkoronggal van lezárva.

Kiszerelési egységek: dobozonként 1 db, 5 db vagy 10 db injekciós üveg.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Fabrazyme 5 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A Fabrazyme 5 mg por átlátszó, I. típusú, 5 ml-es injekciós üvegben kerül forgalomba, amely szilikonos butildugóval, alumíniumkupakkal és műanyag, lepattintható védőkoronggal van lezárva.

Kiszerelési egységek: dobozonként 1 db, 5 db vagy 10 db injekciós üveg.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az infúziós oldat készítéséhez szánt port, injekcióhoz való vízzel kell feloldani, 0,9%-os, injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal kell hígítani, majd intravénás infúzió formájában kell alkalmazni.
Aszeptikus eljárást kell alkalmazni.

A feloldandó adagnak megfelelő injekciós üvegek számát az adott beteg testtömege alapján kell meghatározni, a szükséges injekciós üvegeket a hűtőszekrényből ki kell venni, majd meg kell várni, amíg hőmérsékletük eléri a szobahőmérsékletet (hozzávetőleg 30 perc). Minden egyes Fabrazyme injekciós üveget csak egyszer szabad felhasználni.

Feloldás

Fabrazyme 35 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A Fabrazyme 35 mg minden egyes injekciós üvegének tartalmát 7,2 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani. Az injekcióhoz való vizet lassan, fokozatosan kell elegyíteni a porral és meg kell előzni az oldat habosodását. Ennek érdekében a vizet lassan kell az injekciós üveg belső falára csepegtetni, és nem közvetlenül a liofilizátumra. Az üvegek görgetését és megdöntését óvatosan kell végezni. Az injekciós üvegeket nem szabad megfordítani, forgatni vagy rázni!

Fabrazyme 5 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A Fabrazyme 5 mg minden egyes injekciós üvegének tartalmát 1,1 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani. Az injekcióhoz való vizet lassan, fokozatosan kell elegyíteni a porral és meg kell előzni az oldat habosodását. Ennek érdekében a vizet lassan kell az injekciós üveg belső falára csepegtetni, és nem közvetlenül a liofilizátumra. Az üvegek görgetését és megdöntését óvatosan kell végezni. Az injekciós üvegeket nem szabad megfordítani, forgatni vagy rázni!

Az így elkészített, tiszta, színtelen oldat ml-enként 5 mg béta-agalzidázt tartalmaz. Az oldat pH-értéke körülbelül 7,0. A további hígítás előtt ellenőrizni kell, hogy az egyes injekciós üvegekben nem

láthatók-e idegen részecskék, illetve nem színeződött-e el az oldat. Tilos olyan injekciós üveget használni, amelyben idegen anyag vagy elszíneződés látható.

A feloldást követően ajánlatos az injekciós üvegek tartalmát azonnal hígítani annak elkerülésére, hogy idővel proteinrészecskék képződjenek.

Hígítás

Fabrazyme 35 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A beteg adagjához szükséges térfogatnyi feloldott Fabrazyme hozzáadása előtt ajánlatos az infúziós zsákból kivenni azonos térfogatnyi 0,9%-os, injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot.

A levegő és a folyadék közötti érintkezési felület csökkentése érdekében az infúziós zsákban lévő levegőt el kell távolítani.

Minden injekciós üvegből lassan kell kiszívni 7,0 ml elkészített oldatot (35 mg-nak felel meg) a beteg adagjához szükséges teljes térfogat eléréséig. Nem szabad szűrőtűt használni és kerülni kell a habosodást.

Az elkészített oldatot lassan kell befecskendezni közvetlenül a 0,9%-os injekcióhoz való nátrium-klorid oldatba (nem az esetlegesen megmaradt levegőtérbe), hogy a végleges koncentráció 0,05 és 0,7 mg/ml között legyen. A 0,9%-os nátrium-klorid infúziós oldat teljes térfogatát (amely 50 és 500 ml közötti lehet) egyénileg kell megállapítani. A 35 mg-nál kisebb dózisok esetében legalább 50 ml-t, a 35-70 mg-os dózisok esetében legalább 100 ml-t, a 70-100 mg-os dózisok esetében legalább 250 ml-t, míg a 100 mg-nál nagyobb dózisok esetében csak 500 ml-t kell használni. A hígított oldatot az infúziós zsák óvatos megfordításával vagy enyhe nyomkodásával kell felkeverni. Nem szabad rázni, illetve erőteljesen keverni az infúziós zacskó tartalmát!

Fabrazyme 5 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A beteg adagjához szükséges térfogatnyi feloldott Fabrazyme hozzáadása előtt ajánlatos az infúziós zsákból kivenni azonos térfogatnyi 0,9%-os, injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot.

A levegő és a folyadék közötti érintkezési felület csökkentése érdekében az infúziós zsákban lévő levegőt el kell távolítani.

Minden injekciós üvegből lassan kell kiszívni 1,0 ml elkészített oldatot (5 mg-nak felel meg) a beteg adagjához szükséges teljes térfogat eléréséig. Nem szabad szűrőtűt használni és kerülni kell a habosodást.

Az elkészített oldatot lassan kell befecskendezni közvetlenül a 0,9%-os injekcióhoz való nátrium-klorid oldatba (nem az esetlegesen megmaradt levegőtérbe), hogy a végleges koncentráció 0,05 és 0,7 mg/ml között legyen. A 0,9%-os nátrium-klorid infúziós oldat teljes térfogatát (amely 50 és 500 ml közötti lehet) egyénileg kell megállapítani. A 35 mg-nál kisebb dózisok esetében legalább 50 ml-t, a 35-70 mg-os dózisok esetében legalább 100 ml-t, a 70-100 mg-os dózisok esetében legalább 250 ml-t, míg a 100 mg-nál nagyobb dózisok esetében csak 500 ml-t kell használni. A hígított oldatot az infúziós zsák óvatos megfordításával vagy enyhe nyomkodásával kell felkeverni. Nem szabad rázni, illetve erőteljesen keverni az infúziós zacskó tartalmát!

Alkalmazás

A hígított oldatot 0,2 µm átmérőjű, beépített, alacsony proteinmegkötő tulajdonságú szűrőn keresztül javasolt adagolni, hogy a béta-agalazidáz aktivitását nem csökkentő proteinrészecskék eltávozzanak. Az iv. infúzió kezdeti sebessége nem haladhatja meg a percenkénti 0,25 mg-ot (óránként 15 mg-ot). Infúzióval összefüggő reakciók megjelenése esetén az infúzió sebessége csökkenthető.

Ha sikerült kellőképpen megbizonyosodni arról, hogy a beteg jól tűri a gyógyszert, az infúzió sebessége minden további beadáskor 0,05–0,083 mg/perc-es (3–5 mg/óra) lépésekben növelhető.

Klasszikus betegpopulációnál végzett klinikai vizsgálatokban az infúzió sebességét fokozatosan növelték, hogy elérjék a minimális, 2 órás beadási időt. Ezt 8, 0,25 mg/perc (15 mg/óra) sebességű, kezdeti infúzió után érték el, melyek során nem jelentkeztek infúzióval összefüggő reakciók, nem volt szükség az infúzió sebességének módosítására és a beadás megszakítására sem. Az infúzió beadási idejét tovább lehetett csökkenteni 1,5 órára azoknál a betegeknél, akiknél az utolsó 10 infúziós során nem jelentkeztek új, infúzióval összefüggő reakciók, vagy az utolsó 5 infúzió során nem tapasztaltak súlyos nemkívánatos eseményeket. Minden egyes 0,083 mg/perc-es (~5 mg/óra) sebességnövelést 3, egymást követő infúzió alatt tartottak fenn úgy, hogy a következő sebességnövelés előtt infúzióval összefüggő reakciók nem jelentkeztek, nem volt szükség az infúzió sebességének módosítására és a beadás megszakítására sem.

A 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél az infúzió maximális sebessége 0,25 mg/perc (15 mg/óra) kell, hogy maradjon.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. augusztus 3.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. július 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Genzyme Corporation
8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue,
Framingham,
MA 01701
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Genzyme Ireland Limited.
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Fabrazyme infúzió otthoni alkalmazásának bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban egyeztetnie kell az oktatóprogram tartalmát és formáját, beleértve a kommunikációs csatornákat, a terjesztés módját és a program bármely egyéb aspektusát, az illetékes nemzeti hatósággal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol a Fabrazyme forgalomban van, az összes egészségügyi szakember, aki várhatóan felírja a Fabrazyme-et, megkapja az alábbi oktatócsomagot, mely az egészségügyi szakembereknek és a betegeknek/gondozóiknak szóló útmutatókat tartalmaz:

Egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyag

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyag a következő elemeket tartalmazza:

- Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató,
- Alkalmazási előírás.

Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató

Az infúzió otthoni alkalmazásakor előforduló túlérzékenységi reakciók és a gyógyszerelési hibák kockázatának minimalizálása érdekében, a (Fabrazyme-et felíró és/vagy beadó) egészségügyi szakembereknek szóló útmutató a következő, – az egészségügyi szakembereket támogató – biztonságosságra vonatkozó kulcsfontosságú információkat tartalmazza a betegek otthoni környezetben történő Fabrazyme-kezelésére vonatkozóan:

A Fabrazyme-et felíró egészségügyi szakembereknek szóló információk:

- A Fabrazyme otthoni alkalmazásával kapcsolatos esetleges gyógyszerelési hibák kockázatára vonatkozó információk,
- Az otthoni infúziós kezelés létjogosultságát meghatározó feltételek,
- Ápolási napló használata,
- Információ arról, hogy minden otthoni, infúziós Fabrazyme-kezelést kapó beteg számára biztosítani kell a betegeknek szóló oktatóanyagot.

A Fabrazyme-et beadó egészségügyi szakembereknek szóló információk:

- A Fabrazyme otthoni alkalmazásával kapcsolatos esetleges gyógyszerelési hibák kockázatára vonatkozó információk, kihangsúlyozva az otthoni körülmények során esetleg előforduló gyógyszerelési hibák megelőzését célzó tennivalókat,
- A túlérzékenységi reakciók kockázatára vonatkozó információk, beleértve a túlérzékenységi reakciók jeleit és tüneteit is, valamint a tünetek megjelenése esetén javasolt tennivalókat is,
- Ápolási napló használata,
- A Fabrazyme infúzió előkészítéséről és beadásáról szóló információ,
- A Fabrazyme infúzió előkészítésének és beadásának betanítása (azon betegeknek, akik önmaguknak fogják beadni a gyógyszert),
- Információ arról, hogy minden otthoni infúziós Fabrazyme-kezelést kapó beteg számára biztosítani kell a betegeknek szóló oktatóanyagot.

A betegeknek szóló oktatóanyag

A betegeknek szóló oktatóanyag a következő elemeket tartalmazza:

- Betegeknek szóló útmutató,
- Betegtájékoztató.

Betegeknek szóló útmutató

A betegeknek szóló útmutató a következő elemeket tartalmazza:

- A túlérzékenységi reakciók kockázatára vonatkozó információk, beleértve a túlérzékenységi reakciók jeleit és tüneteit is, valamint a tünetek megjelenése esetén javasolt tennivalókat is,
- Ápolási napló használata,

- A gyógyszer feloldására és beadására vonatkozó, jól érthető utasítások, lépésről lépésre (kizárólag azok esetében, akik önmaguknak adják be az infúziót).

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (1 DB INJEKCIÓS ÜVEG, 5 DB INJEKCIÓS ÜVEG, 10 DB INJEKCIÓS ÜVEG)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fabrazyme 35 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
béta-agalzidáz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg Fabrazyme 35 mg névleges mennyiségnek megfelelő béta-agalzidázt tartalmaz.
7,2 ml injekcióhoz való vízzel való feloldást követően egy-egy injekciós üveg Fabrazyme 5 mg/ml
(35 mg/7 ml) béta-agalzidázt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

mannit (E421)
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (E339)
dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (E339)
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

1 db injekciós üveg – por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
5 db injekciós üveg – por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
10 db injekciós üveg – por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni!

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Hollandia

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/188/001 1 db injekciós üveg – por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
EU/1/01/188/002 5 db injekciós üveg – por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
EU/1/01/188/003 10 db injekciós üveg – por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Fabrazyme 35 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Fabrazyme 35 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
béta-agalzidáz
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (1 DB INJEKCIÓS ÜVEG, 5 DB INJEKCIÓS ÜVEG, 10 DB INJEKCIÓS ÜVEG)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fabrazyme 5 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
béta-agalzidáz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg Fabrazyme 5 mg névleges mennyiségnek megfelelő béta-agalzidázt tartalmaz.
1,1 ml injekcióhoz való vízzel való feloldást követően egy-egy injekciós üveg Fabrazyme 5 mg/ml béta-agalzidázt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

mannit (E421)
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (E339)
dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (E339)
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

1 db injekciós üveg – por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
5 db injekciós üveg – por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
10 db injekciós üveg – por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni!

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/188/004 1 db injekciós üveg – por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
EU/1/01/188/005 5 db injekciós üveg – por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
EU/1/01/188/006 10 db injekciós üveg – por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Fabrazyme 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Fabrazyme 5 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
béta-agalzidáz
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Fabrazyme 35 mg por infúzióhoz való koncentrátumhoz béta-agalzidáz

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Fabrazyme és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Fabrazyme alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Fabrazyme-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Fabrazyme-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Fabrazyme és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Fabrazyme hatóanyaga a béta-agalzidáz – enzimpótló kezelésre alkalmazzák a Fabry-betegségben, amely esetén nincs alfa-galaktozidáz enzimaktivitás, vagy annak szintje kisebb a normálnál. Ha Önnek Fabry-betegsége van, akkor egy zsíros anyag, a globotriaoszil-ceramid (GL-3) nem képes testének sejtjeiből eltávolítani, így az elkezd a szerveiben, a vérerek falán lerakódni.

A Fabrazyme az orvosi diagnózis által igazoltan Fabry-betegségben szenvedő betegek hosszan tartó enzimpótló kezelésére javallt.

A Fabrazyme alkalmazása felnőttek, valamint 8 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők számára javallt.

2. Tudnivalók a Fabrazyme alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Fabrazyme-et:

- ha allergiás a béta-agalzidázra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Fabrazyme alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Önt Fabrazyme-mal kezelik, akkor az infúzióval összefüggő reakciók alakulhatnak ki Önél. Az infúzióval összefüggő reakció minden olyan mellékhatás, amely az infúzió ideje alatt, vagy az infúzió beadása napjának végéig következik be (lásd 4. pont). Ha ilyen reakciót tapasztal, **azonnal értesítse kezelőorvosát**. Lehetséges, hogy további gyógyszereket kell kapnia az ilyen reakciók megelőzésére.

Gyermekek és serdülők

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat a 0–4 éves gyermekekkel. A Fabrazyme biztonságosságát és hatásosságát 5-7 éves gyermekek esetében nem igazolták, így ennek a korcsoportnak semmilyen adag nem javasolható.

Egyéb gyógyszerek és a Fabrazyme

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen klorokin, amiodaron, benokin vagy gentamicin tartalmú gyógyszert szed. Ilyenkor fennáll a béta-agalzidáz-aktivitás csökkenésének elméleti kockázata.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Fabrazyme terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban korlátozottak a tapasztalatok.

Elővigyázatosságból, a Fabrazyme alkalmazását terhesség alatt ajánlott elkerülni. A Fabrazyme átjut az anyatejbe. Beszélje meg kezelőorvosával a szoptatás, valamint a Fabrazyme-kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait. Nem végeztek vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy a Fabrazyme hatással van-e a termékenységre.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Tilos gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni, amennyiben a Fabrazyme beadása közben vagy azt követően szédülést, álmoságot, forgó jellegű szédülést vagy eszméletvesztést tapasztal (lásd 4. pont). Először beszéljen kezelőorvosával.

A Fabrazyme nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Fabrazyme-et?

A Fabrazyme-et vénás cseppinfúzió formájában (intravénás infúzió) alkalmazzák. A gyógyszer por formában kerül forgalomba, amelyet a beadás előtt steril vízzel fel kell oldani (lásd az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztatót a betegtájékoztató végén).

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Fabrazyme kizárólag olyan orvos felügyelete mellett alkalmazható, aki jártas a Fabry-betegség kezelésében. Kezelőorvosa azt javasolhatja, hogy Ön otthon kapja meg a kezelést, ha megfelel bizonyos feltételeknek. Ha szeretné, hogy az infúziót otthon kapja meg, kérdezze meg kezelőorvosát erről a lehetőségről.

A Fabrazyme javasolt adagja felnőtteknek testtömeg-kilogrammonként kéthetente egyszer 1 mg. Vesebetegségben szenvedő betegek esetén az adagolást nem szükséges módosítani.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Fabrazyme javasolt adagja 8–16 éves gyermekeknek és serdülőknél testtömeg-kilogrammonként kéthetente egyszer 1 mg. Vesebetegségben szenvedő betegek esetén az adagolást nem szükséges módosítani.

Ha az előírtnál több Fabrazyme-et alkalmazott

A testtömeg-kilogrammonkénti 3 mg-os adag még biztonságosnak tekinthető.

Ha elfelejtette alkalmazni a Fabrazyme-et

Ha kimaradt Önnél egy Fabrazyme-infúzió, kérjük lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A klinikai vizsgálatok során főként a gyógyszer betegeknek történő beadása alatt, vagy röviddel azután tapasztaltak mellékhatásokat (ezek az úgynevezett „infúzióval összefüggő reakciók”). Súlyos, életveszélyes allergiás reakciókról (anafilaxiás reakciókról) is beszámoltak néhány beteg esetében. Ha bármilyen súlyos mellékhatást tapasztal, **azonnal forduljon kezelőorvosához.**

Nagyon gyakori tünetek (10 betegből több mint 1-et érinthet) a következők: hidegrázás, láz, fázás, hányinger, hányás, fejfájás, szokatlan érzés a bőrön (például égető vagy bizsergő érzés). Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy lassítja az infúzió sebességét, vagy további gyógyszereket ad az ilyen reakciók megelőzésére.

Egyéb mellékhatások listája:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- | | | |
|--|----------------------------------|--------------------------------|
| • mellkasi fájdalom | • aluszékonyság | • fáradtság |
| • nehézlégzés | • szapora szívverés | • kipirulás |
| • sápadtság | • hasi fájdalom | • fájdalom |
| • viszketés | • hátfájás | • szorító érzés a torokban |
| • kóros könnytermelés | • bőrkiütés | • szédülés |
| • gyengeségérzés | • lassú szívverés | • szívdobogásérzés |
| • fülzúgás | • levertség | • csökkent fájdalomérzékelés |
| • orrdugulás | • ájulás | • égő érzés |
| • hasmenés | • köhögés | • sípoló légzés |
| • kivörösödés | • kellemetlen érzés a hasban | • csalánkiütés |
| • izomfájdalom | • az arc feldagadása | • végtagfájdalom |
| • magas vérnyomás | • ízületi fájdalom | • orrgarat-gyulladás |
| • az arc vagy a torok hirtelen duzzanata | • alacsony vérnyomás | • hóhullám |
| • végtagödéma | • kellemetlen érzés a mellkasban | • melegségérzés |
| • szédülés | • arcödéma | • emelkedett testhőmérséklet |
| • kellemetlen érzés a gyomorban | • súlyosbodó nehézlégzés | • csökkent érzékelés a szájban |
| • izomgörcsök | • izomfeszülés | • mozgásszervi merevség |

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|--|
| • remegés | • szemviszketés | • ingerületvezetési zavarok miatti lassú szívverés |
| • vörös szem | • fül-duzzanat | • fokozott fájdalomérzékelés |
| • fül-fájás | • hörgőgörcs | • felső légúti nyálkahártya-duzzanat |
| • torokfájás | • orrfolyás | • vörös bőrkiütés |
| • szapora légzés | • gyomorégés | • bőrelszíneződés (lilásan márványozott) |
| • viszkető kiütés | • kellemetlen érzés a bőrön | • hideg végtagok |
| • melegségérzés és hidegérzet | • mozgásszervi fájdalom | • véralvadék képződése az infúzió helyén |
| • nyelési nehézség | • nátha | • bőrelszíneződés |
| • fájdalom az infúzió helyén | • influenza-szerű betegség | • ödéma |
| • reakció az infúzió helyén | • rossz közérzet | |

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- csökkent oxigénszint a vérben
- az erek súlyos gyulladása

Néhány olyan betegnél, akik a javasolt adagot kapták a kezelés kezdetén, majd később csökkentett adagot kaptak hosszabb ideig, a Fabry-betegség néhány tünetéről gyakrabban számoltak be.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken](#) keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Fabrazyme-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (Felh.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Felbontatlan injekciós üvegek

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Feloldott és hígított oldatok

Az elkészített oldat nem tárolható, hanem azonnal fel kell hígítani. A hígított oldatot 2 °C és 8 °C között legfeljebb 24 órán át lehet tárolni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Fabrazyme?

- A készítmény hatóanyaga: 35 mg béta-agalzidáz injekciós üvegenként. A feloldást követően egy injekciós üveg 5 mg béta-agalzidázt tartalmaz milliliterenként.
- Az egyéb összetevők:
 - mannit (E421)
 - nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (E339)
 - dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (E339)

Milyen a Fabrazyme külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Fabrazyme liofilizált, fehér vagy törtfehér por formájában kerül forgalomba. Feloldást követően tiszta, színtelen folyadék, idegen anyagtól mentes. Az elkészített oldatot tovább kell hígítani. Kiszerelési egységek: 1 db, 5 db vagy 10 db injekciós üveg dobozonként. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Genzyme Ireland Limited., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésekre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A készítmény felhasználására vonatkozó útmutatások – feloldás, hígítás, alkalmazás

Az oldatos infúzióhoz való koncentrátum elkészítéséhez a port injekcióhoz való vízzel kell feloldani, 0,9%-os, injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal kell hígítani, majd intravénás infúzió formájában kell alkalmazni.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, az alkalmazásra kész állapotban történő tárolásért és annak körülményeiért a felhasználó felelős. Az elkészített oldat nem tárolható és azt azonnal fel kell hígítani. Kizárólag a hígított oldat tárolható 2 °C–8 °C-on, legfeljebb 24 óráig.

Alkalmazzon aszeptikus eljárást.

1. A feloldandó adagnak megfelelő injekciós üvegek számát az adott beteg testtömege alapján kell meghatározni, a szükséges injekciós üvegeket a hűtőszekrényből ki kell venni, majd meg kell várni, amíg hőmérsékletük eléri a szobahőmérsékletet (hozzávetőleg 30 perc). Minden egyes Fabrazyme injekciós üveget csak egyszer szabad felhasználni.

Feloldás

2. A Fabrazyme 35 mg minden egyes injekciós üvegének tartalmát 7,2 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani. Az injekcióhoz való vizet lassan, fokozatosan kell elegyíteni a porral és meg kell előzni az oldat habosodását. Ennek érdekében a vizet cseppenként kell az üveg falára, nem pedig közvetlenül a liofilizátumra juttatni. Az üvegek görgetését és megdöntését óvatosan kell végezni. Az injekciós üvegeket nem szabad megfordítani, forgatni vagy rázni!
3. Az így elkészített, tiszta, színtelen oldat ml-enként 5 mg béta-agalazidázt tartalmaz. Az elkészített oldat pH-értéke körülbelül 7,0. Hígítás előtt ellenőrizni kell, hogy az egyes injekciós üvegekben nem látható-e szemcsés anyag vagy elszíneződés. Tilos olyan injekciós üveget használni, amelyben idegen anyag vagy elszíneződés látható.
4. A feloldást követően ajánlatos az injekciós üvegek tartalmát azonnal hígítani annak elkerülésére, hogy idővel proteinrészecskék képződjenek.

5. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Hígítás

6. A beteg adagjához szükséges térfogatnyi feloldott Fabrazyme hozzáadása előtt ajánlatos az infúziós tasakból kivenni azonos térfogatnyi 0,9%-os, injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot.
7. A levegő és a folyadék közötti érintkezés csökkentése érdekében távolítsuk el az infúziós zacskóban lévő levegőteret.
8. Minden injekciós üvegből lassan kell kiszívni 7,0 ml elkészített oldatot (35 mg-nak felel meg) a beteg adagjához szükséges térfogat eléréséig. Nem szabad szűrőtűt használni és kerülni kell a habosodást.
9. Ez után az elkészített oldatot lassan kell befecskendezni közvetlenül a 0,9%-os nátrium-klorid intravénás oldatba (ne az esetlegesen megmaradt levegőtérbe), amíg el nem érjük a végleges, 0,05 mg/ml és 0,7 mg/ml közötti koncentrációt. A 0,9%-os nátrium-klorid infúziós oldat teljes mennyiségét (50 és 500 ml között) az egyéni dózis alapján kell meghatározni. 35 mg-nál kisebb dózis esetén legalább 50 ml-t, 35-70 mg-os dózisok esetén legalább 100 ml-t, 70-100 mg-os dózisok esetén legalább 250 ml-t és 100 mg-nál nagyobb dózisok esetén csak 500 ml-t kell alkalmazni. A hígított oldatot az infúziós tasak óvatos megfordításával vagy enyhe nyomkodásával kell felkeverni. Nem szabad rázni, illetve erőteljesen keverni az infúziós zacskó tartalmát!

Alkalmazás

10. Ajánlott a hígított oldatot 0,2 µm átmérőjű, bekötött, alacsony proteinmegkötő tulajdonságú szűrőn keresztül adagolni, hogy a béta-agalzdáz aktivitását nem csökkentő proteinrészekék eltávozzanak. Az iv. infúzió kezdeti sebessége nem haladhatja meg a percenkénti 0,25 mg-ot (óránként 15 mg-ot). Infúzióval összefüggő reakciók megjelenése esetén az infúzió sebessége csökkenthető.

Ha sikerült kellőképpen megbizonyosodni arról, hogy a beteg jól tűri a gyógyszert, az infúzió sebessége minden további beadáskor 0,05–0,083 mg/perc-es (3–5 mg/óra) lépésekben növelhető. Klasszikus betegpopulációnál végzett klinikai vizsgálatokban az infúzió sebességét fokozatosan növelték, hogy elérjék a minimális, 2 órás beadási időt. Ezt 8, 0,25 mg/perc (15 mg/óra) sebességű, kezdeti infúzió után érték el, melyek során nem jelentkeztek infúzióval összefüggő reakciók, nem volt szükség az infúzió sebességének módosítására és a beadás megszakítására sem. Az infúzió beadási idejét tovább lehetett csökkenteni 1,5 órára azoknál a betegeknél, akiknél az utolsó 10 infúziós során nem jelentkeztek új, infúzióval összefüggő reakciók vagy az utolsó 5 infúzió során nem tapasztaltak súlyos nemkívánatos eseményeket. Minden egyes 0,083 mg/perc-es (~5 mg/óra) sebességnövelést 3, egymást követő infúzió után tartottak fenn úgy, hogy a következő sebességnövelés előtt infúzióval összefüggő reakciók nem jelentkeztek, nem volt szükség az infúzió sebességének módosítására és a beadás megszakítására sem.

A 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél az infúzió maximális sebessége 0,25 mg/perc (15 mg/óra) kell, hogy maradjon.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Fabrazyme 5 mg por infúzióhoz való koncentrátumhoz béta-agalzidáz

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Fabrazyme és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Fabrazyme alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Fabrazyme-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Fabrazyme-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Fabrazyme és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Fabrazyme hatóanyaga a béta-agalzidáz – enzimpótló kezelésre alkalmazzák a Fabry-betegségben, amely esetén nincs α -galaktozidáz enzimaktivitás, vagy annak szintje kisebb a normálnál. Ha Önnek Fabry-betegsége van, akkor egy zsíros anyag, a globotriaoszil-ceramid (GL-3) nem képes testének sejtjeiből eltávolítani, így az elkezd a szerveiben, a vérerek falán lerakódni.

A Fabrazyme az orvosi diagnózis által igazoltan Fabry-betegségben szenvedő betegek hosszan tartó enzimpótló kezelésére javallt.

A Fabrazyme alkalmazása felnőttek, valamint 8 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülőkorúak számára javallt.

2. Tudnivalók a Fabrazyme alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Fabrazyme-et:

- ha allergiás a béta-agalzidázra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Fabrazyme alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Önt Fabrazyme-mal kezelik, akkor az infúzióval összefüggő reakciók alakulhatnak ki Önél. Az infúzióval összefüggő reakció minden olyan mellékhatás, amely az infúzió ideje alatt, vagy az infúzió beadása napjának végéig következik be (lásd 4. pont). Ha ilyen reakciót tapasztal, **azonnal értesítse kezelőorvosát**. Lehetséges, hogy további gyógyszereket kell kapnia az ilyen reakciók megelőzésére.

Gyermekek és serdülők

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat a 0–4 éves gyermekekkel. A Fabrazyme biztonságosságát és hatásosságát 5-7 éves gyermekek esetében nem igazolták, így ennek a korcsoportnak semmilyen adag nem javasolható.

Egyéb gyógyszerek és a Fabrazyme

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen klorokin, amiodaron, benokin vagy gentamicin tartalmú gyógyszert szed. Ilyenkor fennáll a béta-agalazidáz-aktivitás csökkenésének elméleti kockázata.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Fabrazyme terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban korlátozottak a tapasztalatok.

Elővigyázatosságból, a Fabrazyme alkalmazását terhesség alatt ajánlott elkerülni. A Fabrazyme átjut az anyatejbe. Beszélje meg kezelőorvosával a szoptatás, valamint a Fabrazyme-kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait. Nem végeztek vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy a Fabrazyme hatással van-e a termékenységre.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Tilos gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni, amennyiben a Fabrazyme beadása közben vagy azt követően szédülést, álmoságot, forgó jellegű szédülést vagy eszméletvesztést tapasztal (lásd 4. pont). Először beszéljen kezelőorvosával.

A Fabrazyme nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Fabrazyme-et?

A Fabrazyme-et vénás cseppinfúzió formájában (intravénás infúzió) alkalmazzák. A gyógyszer por formában kerül forgalomba, amelyet a beadás előtt steril vízzel fel kell oldani (lásd az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztatót a betegtájékoztató végén).

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Fabrazyme kizárólag olyan orvos felügyelete mellett alkalmazható, aki jártas a Fabry-betegség kezelésében. Kezelőorvosa azt javasolhatja, hogy Ön otthon kapja meg a kezelést, ha megfelel bizonyos feltételeknek. Ha szeretné, hogy az infúziót otthon kapja meg, kérdezze meg kezelőorvosát erről a lehetőségről.

A Fabrazyme javasolt adagja felnőtteknek testtömeg-kilogrammonként kéthetente egyszer 1 mg. Vesebetegségben szenvedő betegek esetén az adagolást nem szükséges módosítani.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Fabrazyme javasolt adagja 8–16 éves gyermekeknek és serdülőknél testtömeg-kilogrammonként kéthetente egyszer 1 mg. Vesebetegségben szenvedő betegek esetén az adagolást nem szükséges módosítani.

Ha az előírtnál több Fabrazyme-et alkalmazott

A testtömeg-kilogrammonkénti 3 mg-os adag még biztonságosnak tekinthető.

Ha elfelejtette alkalmazni a Fabrazyme-et

Ha kimaradt Önnél egy Fabrazyme-infúzió, kérjük lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A klinikai vizsgálatok során főként a gyógyszer betegeknek történő beadása alatt, vagy röviddel azután tapasztaltak mellékhatásokat (ezek az úgynevezett „infúzióval összefüggő reakciók”). Súlyos, életveszélyes allergiás reakciókról (anafilaxiás reakciókról) is beszámoltak néhány beteg esetében. Ha bármilyen súlyos mellékhatást tapasztal, **azonnal forduljon kezelőorvosához.**

Nagyon gyakori tünetek (10 betegből több mint 1-et érinthet) a következők: hidegrázás, láz, fázás, hányinger, hányás, fejfájás, szokatlan érzés a bőrön (pl. égető vagy bizsergő érzés). Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy lassítja az infúzió sebességét, vagy további gyógyszereket ad az ilyen reakciók megelőzésére.

Egyéb mellékhatások listája:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- | | | |
|--|----------------------------------|--------------------------------|
| • mellkasi fájdalom | • aluszékonyság | • fáradtság |
| • nehézlégzés | • szapora szívverés | • kipirulás |
| • sápadtság | • hasi fájdalom | • fájdalom |
| • viszketés | • hátfájás | • szorító érzés a torokban |
| • kóros könnytermelés | • bőrkiütés | • szédülés |
| • gyengeségérzés | • lassú szívverés | • szívdobogásérzés |
| • fülzúgás | • levertség | • csökkent fájdalomérzékelés |
| • orrdugulás | • ájulás | • égő érzés |
| • hasmenés | • köhögés | • sípoló légzés |
| • kivörösödés | • kellemetlen érzés a hasban | • csalánkiütés |
| • izomfájdalom | • az arc feldagadása | • végtagfájdalom |
| • magas vérnyomás | • ízületi fájdalom | • orrgarat-gyulladás |
| • az arc vagy a torok hirtelen duzzanata | • alacsony vérnyomás | • hóhullám |
| • végtagödéma | • kellemetlen érzés a mellkasban | • melegségérzés |
| • szédülés | • arcödéma | • emelkedett testhőmérséklet |
| • kellemetlen érzés a gyomorban | • súlyosbodó nehézlégzés | • csökkent érzékelés a szájban |
| • izomgörcsök | • izomfeszülés | • mozgásszervi merevség |

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|--|
| • remegés | • szemviszketés | • ingerületvezetési zavarok miatti lassú szívverés |
| • vörös szem | • fül-duzzanat | • fokozott fájdalomérzékelés |
| • fül-fájás | • hörgőgörcs | • felső légúti nyálkahártya-duzzanat |
| • torokfájás | • orrfolyás | • vörös bőrkiütés |
| • szapora légzés | • gyomorégés | • bőrelszíneződés (lilásan márványozott) |
| • viszkető kiütés | • kellemetlen érzés a bőrön | • hideg végtagok |
| • melegségérzés és hidegérzet | • mozgásszervi fájdalom | • véralvadék képződése az infúzió helyén |
| • nyelési nehézség | • nátha | • bőrelszíneződés |
| • fájdalom az infúzió helyén | • influenza-szerű betegség | • ödéma |
| • reakció az infúzió helyén | • rossz közérzet | |

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- csökkent oxigénszint a vérben
- az erek súlyos gyulladása

Néhány olyan betegnél, akik a javasolt adagot kapták a kezelés kezdetén, majd később csökkentett adagot kaptak hosszabb ideig, a Fabry-betegség néhány tünetéről gyakrabban számoltak be.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken](#) keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Fabrazyme-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (Felh.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Felbontatlan injekciós üvegek

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Feloldott és hígított oldatok

Az elkészített oldat nem tárolható, hanem azonnal fel kell hígítani. A hígított oldatot 2 °C és 8 °C között legfeljebb 24 órán át lehet tárolni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Fabrazyme?

- A készítmény hatóanyaga: 5 mg béta-agalzidáz injekciós üvegenként. A feloldást követően egy injekciós üveg 5 mg béta-agalzidázt tartalmaz milliliterenként
- Az egyéb összetevők:
 - mannit (E421)
 - nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (339)
 - dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (339)

Milyen a Fabrazyme külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Fabrazyme liofilizált, fehér vagy törtfehér por formájában kerül forgalomba. Feloldást követően tiszta, színtelen folyadék, idegen anyagtól mentes. Az elkészített oldatot tovább kell hígítani. Kiszerezési egységek: 1 db, 5 db vagy 10 db injekciós üveg dobozonként. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Genzyme Ireland Limited., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A készítmény felhasználására vonatkozó útmutatások – feloldás, hígítás, alkalmazás

Az oldatos infúzióhoz való koncentrátum elkészítéséhez a port injekcióhoz való vízzel kell feloldani, 0,9%-os, injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal kell hígítani, majd intravénás infúzió formájában kell alkalmazni.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, az alkalmazásra kész állapotban történő tárolásért és annak körülményeiért a felhasználó felelős. Az elkészített oldat nem tárolható és azt azonnal fel kell hígítani. Kizárólag a hígított oldat tárolható 2°C–8°C-on, legfeljebb 24 óráig.

Alkalmazzon aseptikus eljárást.

1. A feloldandó adagnak megfelelő injekciós üvegek számát az adott beteg testtömege alapján kell meghatározni, a szükséges injekciós üvegeket a hűtőszekrényből ki kell venni, majd meg kell várni, amíg hőmérsékletük eléri a szobahőmérsékletet (hozzávetőleg 30 perc). Minden egyes Fabrazyme injekciós üveget csak egyszer szabad felhasználni.

Feloldás

2. A Fabrazyme 5 mg minden egyes injekciós üvegének tartalmát 1,1 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani. Az injekcióhoz való vizet lassan, fokozatosan kell elegyíteni a porral és meg kell előzni az oldat habosodását. Ennek érdekében a vizet cseppenként kell az üveg falára, nem pedig közvetlenül a liofilizátumra juttatni. Az üvegek görgötését és megdöntését óvatosan kell végezni. Az injekciós üvegeket nem szabad megfordítani, forgatni vagy rázni!
3. Az így elkészített, tiszta, színtelen oldat ml-enként 5 mg béta-agalazidázt tartalmaz. Az elkészített oldat pH-értéke körülbelül 7,0. Hígítás előtt ellenőrizni kell, hogy az egyes injekciós üvegekben nem látható-e szemcsés anyag vagy elszíneződés. Tilos olyan injekciós üveget használni, amelyben idegen anyag vagy elszíneződés látható.
4. A feloldást követően ajánlatos az injekciós üvegek tartalmát azonnal hígítani annak elkerülésére, hogy idővel proteinrészecskék képződjenek.

5. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Hígítás

6. A beteg adagjához szükséges térfogatnyi feloldott Fabrazyme hozzáadása előtt ajánlatos az infúziós tasakból kivenni azonos térfogatnyi 0,9%-os, injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot.
7. A levegő és a folyadék közötti érintkezés csökkentése érdekében távolítsuk el az infúziós zacskóban lévő levegőtérlet.
8. Minden injekciós üvegből lassan kell kiszívni 1,0 ml elkészített oldatot (5 mg-nak felel meg) a beteg adagjához szükséges térfogat eléréséig. Nem szabad szűrőtűt használni és kerülni kell a habosodást.
9. Ez után az elkészített oldatot lassan kell befecskendezni közvetlenül a 0,9%-os nátrium-klorid intravénás oldatba (ne az esetlegesen megmaradt levegőtérbe), amíg el nem érjük a végleges, 0,05 mg/ml és 0,7 mg/ml közötti koncentrációt. A 0,9%-os nátrium-klorid infúziós oldat teljes mennyiségét (50 és 500 ml között) az egyéni dózis alapján kell meghatározni. 35 mg-nál kisebb dózis esetén legalább 50 ml-t, 35-70 mg-os dózisok esetén legalább 100 ml-t, 70-100 mg-os dózisok esetén legalább 250 ml-t és 100 mg-nál nagyobb dózisok esetén csak 500 ml-t kell alkalmazni. A hígított oldatot az infúziós tasak óvatos megfordításával vagy enyhe nyomkodásával kell felkeverni. Nem szabad rázni, illetve erőteljesen keverni az infúziós zacskó tartalmát!

Alkalmazás

10. Ajánlott a hígított oldatot 0,2 µm átmérőjű, bekötött, alacsony proteinmegkötő tulajdonságú szűrőn keresztül adagolni, hogy a béta-agalidáz aktivitását nem csökkentő proteinrészecskék eltávozzanak. Az iv. infúzió kezdeti sebessége nem haladhatja meg a percenkénti 0,25 mg-ot (óránként 15 mg-ot). Infúzióval összefüggő reakciók megjelenése esetén az infúzió sebessége csökkenthető.

Ha sikerült kellőképpen megbizonyosodni arról, hogy a beteg jól tűri a gyógyszert, az infúzió sebessége minden további beadáskor 0,05–0,083 mg/perc-es (3–5 mg/óra) lépésekben növelhető. Klasszikus betegpopulációnál végzett klinikai vizsgálatokban az infúzió sebességét fokozatosan növelték, hogy elérjék a minimális, 2 órás beadási időt. Ezt 8, 0,25 mg/perc (15 mg/óra) sebességű, kezdeti infúzió után érték el, melyek során nem jelentkeztek infúzióval összefüggő reakciók, nem volt szükség az infúzió sebességének módosítására és a beadás megszakítására sem. Az infúzió beadási idejét tovább lehetett csökkenteni 1,5 órára azoknál a betegeknél, akiknél az utolsó 10 infúziós során nem jelentkeztek új, infúzióval összefüggő reakciók, vagy az utolsó 5 infúzió során nem tapasztaltak súlyos nemkívánatos eseményeket. Minden egyes 0,083 mg/perc-es (~5 mg/óra) sebességnövelést 3, egymást követő infúzió után tartottak fenn úgy, hogy a következő sebességnövelés előtt infúzióval összefüggő reakciók nem jelentkeztek, nem volt szükség az infúzió sebességének módosítására és a beadás megszakítására sem.

A 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél az infúzió maximális sebessége 0,25 mg/perc (15 mg/óra) kell, hogy maradjon.