

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fabrazyme 35 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
Fabrazyme 5 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Fabrazyme 35 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs Fabrazyme flakons satur 35 mg bēta agalzidāzes (*Agalsidasum beta*). Pēc sagatavošanas ar 7,2 ml ūdens injekcijām katrs Fabrazyme flakons satur 5 mg/ml (35 mg/7 ml) bēta agalzidāzes. Sagatavotais šķīdums papildus jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu).

### Fabrazyme 5 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs Fabrazyme flakons satur 5 mg bēta agalzidāzes (*Agalsidasum beta*). Pēc sagatavošanas ar 1,1 ml ūdens injekcijām katrs Fabrazyme flakons satur 5 mg/ml bēta agalzidāzes. Sagatavotais šķīdums papildus jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Bēta agalzidāze ir cilvēku  $\alpha$ -galaktozidāzes A rekombinanta forma, kas iegūta ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību, izmantojot zīdītāja – Ķīnas kāmjā – olšūnu (ĶKO) kultūru. Rekombinantās formas aminoskābju virkne, kā arī nukleotīdu virkne, kurā tā ir ietverta, ir identiska  $\alpha$ -galaktozidāzes A dabiskajai formai.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.  
Balts vai gandrīz balts liofilizāts vai pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Fabrazyme ir paredzēts ilgstošai enzīmu aizstājterapijai pacientiem, kuriem ir diagnosticēta Fabri slimība ( $\alpha$ -galaktozidāzes A nepietiekamība).

Fabrazyme ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem vecumā no 8 gadiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Fabrazyme lietošanai jānotiek tāda ārsta kontrolē, kuram ir pieredze Fabri slimības vai citu pārmantotu vielmaiņas slimību ārstēšanā.

#### Devas

Ieteicamā Fabrazyme deva ir 1 mg/kg ķermeņa masas intravenozas infūzijas veidā vienu reizi divās nedēļās.

Fabrazyme infūzijas lietošanu mājās apstākļos var apsvērt pacientiem, kuri labi panes infūzijas. Lēmums par pacienta pāriešanu uz infūzijas lietošanu mājās apstākļos jāpieņem pēc ārstējošā ārsta veikta izvērtējuma un ieteikuma. Pacientiem, kuriem mājās apstākļos veiktas infūzijas laikā rodas nevēlamas blakusparādības, nekavējoties jāpārtrauc infūzijas process un jāvēršas pie veselības

aprūpes speciālista. Iespējams, turpmākās infūzijas būs jāveic klīnikas apstākļos. Infūzijas devai un ātrumam mājas apstākļos jāpaliek nemainīgam, un tos nedrīkst mainīt bez veselības aprūpes speciālista uzraudzības.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Nieru darbības traucējumi*

Nav nepieciešams pielāgot devu pacientiem, kam ir nieru mazspēja.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Nav veikti pētījumi pacientiem, kam ir aknu mazspēja.

##### *Gados vecāki pacienti*

Fabrazyme drošums un efektivitāte nav noteikta pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, un tāpēc šiem pacientiem pašlaik nav iespējams ieteikt speciālu šo zāļu lietošanas shēmu.

##### *Pediatriskā populācija*

Fabrazyme drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 0 līdz 7 gadiem vēl nav noteikta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām bērniem vecumā no 5 līdz 7 gadiem nevar sniegt. Dati par bērniem vecumā no 0 līdz 4 gadiem nav pieejami. 8 līdz 16 gadus veciem bērniem zāļu devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg maksimālais infūzijas ātrums jāsauglabā 0,25 mg/min (15 mg/h).

#### Lietošanas veids

Fabrazyme jāievada intravenozas (i.v.) infūzijas veidā.

Sākotnējam i.v. infūzijas ātrumam nevajadzētu būt lielākam par 0,25 mg/min (15 mg/h). Infūzijas ātrumu var samazināt ar infūziju saistīto reakciju (ISR) rašanās gadījumā.

Pēc tam, kad pacienta infūziju panesamība ir labi noteikta, infūzijas ātrumu var pakāpeniski palielināt pa 0,05 līdz 0,083 mg/min (palielinājums no 3 līdz 5 mg/h) ar katru turpmāko infūziju. Klīniskajos pētījumos klasiskajiem pacientiem infūzijas ātrums tika pakāpeniski palielināts, lai sasniegtu minimālo ilgumu 2 stundas. Tas tika sasniegts pēc 8 sākotnējām infūzijām ar ātrumu 0,25 mg/min (15 mg/h) bez jebkādam ISR, infūzijas ātruma izmaiņām vai infūzijas pārtraukšanas. Pacientiem, kuriem pēdējo 10 infūziju laikā nebija jaunu ISR vai nebija ziņots par būtiskām blakusparādībām pēdējo 5 infūziju laikā, tika atļauts turpmāk samazināt infūzijas laiku līdz 1,5 stundām. Katrs ātruma palielinājums par 0,083 mg/min (~5 mg/h) tika saglabāts 3 secīgām infūzijām bez jebkādam jaunām ISR, infūzijas ātruma izmaiņām vai infūzijas pārtraukšanas pirms turpmākās ātruma palielināšanas.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Dzīvībai bīstama paaugstināta jutība (anafilaktiska reakcija) pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Imūngenitāte

Tā kā bēta agalzidāze (r-hαGAL) ir rekombinēts proteīns, pacientiem, kuriem enzīmu aktivitāte ir neliela vai nav saglabājusies, ir paredzama IgG antivielu veidošanās. Lielākajai daļai pacientu pret r-hαGAL izveidojās IgG antivielas. Parasti tas notika 3 mēnešu laikā pēc pirmās Fabrazyme infūzijas. Klīnisko pētījumu laikā ir pierādīts, ka lielākajai daļai seropozitīvo pacientu laika gaitā novēro vai nu antivielu titra samazinājuma tendenci (to pamato fakts, ka laikā starp augstāko noteikto rezultātu līdz

pēdējam mērījumam titrs samazinās  $\geq 4$  reizes) (40% pacientu), pierašanu pie zālēm (2 secīgi veiktu radioimūnprecipitācijas (RIP) analīžu laikā nav apstiprināts nosakāms antivielu daudzums) (14% pacientu) vai stāvokļa stabilizāciju (35% pacientu).

#### Ar infūziju saistītas reakcijas

Pacienti ar antivielām pret r-h $\alpha$ GAL ir pakļauti lielākam ar zāļu infūziju saistīto reakciju (ISR) riskam. Šādas reakcijas definē kā visas ar zāļu infūziju saistītās nevēlamas reakcijas, kas parādījušās dienā, kad ir veikta infūzija. Šādiem pacientiem bēta agalazīdāzi ievadot atkārtoti, ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Regulāri jākontrolē antivielu titrs.

Klīnisko pētījumu laikā sešdesmit septiņiem procentiem pacientu (67%) tika novērots vismaz viens ar infūziju saistītu reakciju gadījums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Laika gaitā ISR gadījumu biežums samazinājās. Ar bēta agalazīdāzi ārstētajiem pacientiem, kuriem novēroja vieglas vai vidēji smagas ar infūziju saistītas reakcijas, terapiju turpināja, samazinot infūzijas ātrumu ( $\sim 0,15$  mg/min; 10 mg/h) un/vai veicot premedikāciju ar antihistamīna līdzekļiem, paracetamolu, ibuprofēnu un/vai kortikosteroīdiem.

#### Paaugstināta jutība

Tāpat kā lietojot citas intravenozi ievadāmas olbaltumvielas saturošas zāles, ir iespējamās alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijas.

Nelielam skaitam pacientu novēroja tūlītējas (I tipa) paaugstinātas jutības reakcijas. Ja rodas smagas alerģiskas vai anafilaktiska tipa reakcijas, jāapsver Fabrazyme lietošanas tūlītēja pārtraukšana un jāuzsāk attiecīga ārstēšana. Jāievēro pašreizējie medicīnas standarti neatliekamās palīdzības sniegšanā. Klīnisko pētījumu laikā pacientus piesardzīgi no jauna pakļaujot zāļu iedarbībai, Fabrazyme atkārtoti ievadīja visiem 6 pacientiem, kuriem tika konstatēta pozitīva reakcija pret IgE antivielām vai pozitīva ādas reakcija pret Fabrazyme. Šajā pētījumā sākotnējā atkārtotā ievadīšanā lietoja mazu devu ar mazāku infūzijas ātrumu ( $1/2$  terapeitiskās devas ar  $1/25$  no ieteiktā sākotnējā standarta ievadīšanas ātruma). Pēc tam, kad ir konstatēts, ka pacients infūziju panes, var palielināt devu, līdz tiek sasniegts terapeitiskās devas lielums 1 mg/kg, kā arī palielināt infūzijas ātrumu, to pakāpeniski palielinot atbilstoši pacienta panesībai.

#### Pacienti ar progresējošu nieru slimību

Fabrazyme terapijas ietekme uz nierēm var būt ierobežota pacientiem, kuriem ir progresējoša nieru slimība.

#### Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi un metabolisma pētījumi *in vitro* nav veikti. Pamatojoties uz metabolismu, maz ticams, ka bēta agalazīdāze varētu piedalīties citohroma P450 mediētā zāļu-zāļu mijiedarbībā.

Fabrazyme nevajadzētu lietot ar hlorohīnu, amiodaronu, benohīnu vai gentamicīnu, jo teorētiski pastāv risks, ka varētu pazemināties  $\alpha$ -galaktozidāzes A aktivitāte šūnās.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Pietiekamu datu par bēta agalzidāzes lietošanu grūtniecēm nav.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz embrionālo/augļa attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fabrazyme grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

##### Barošana ar krūti

Bēta agalzidāze var izdalīties pienā. Tā kā nav pieejami dati par to, kā jaundzimušos ietekmē bēta agalzidāze, kas nonāk mātes pienā, Fabrazyme lietošanas laikā ieteicams pārtraukt bērna barošanu ar krūti.

##### Fertilitāte

Pētījumi, lai izvērtētu Fabrazyme iespējamo ietekmi uz auglības samazināšanos, nav veikti.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Fabrazyme var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus Fabrazyme lietošanas dienā, jo var rasties reibonis, miegainība, vertigo un ģībonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Tā kā bēta agalzidāze (r-hαGAL) ir rekombinēts proteīns, pacientiem, kuriem enzīmu aktivitāte ir neliela vai nav saglabājusies, ir paredzama IgG antivielu veidošanās. Pacienti ar antivielām pret r-hαGAL ir pakļauti lielākam ar zāļu infūziju saistīto reakciju (ISR) riskam. Nelielam skaitam pacientu ziņots par reakcijām, kas liecina par tūlītēju (I tipa) paaugstinātu jutību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļoti biežas nevēlamās blakusparādības ietvēra drebuļus, pireksiju, aukstuma sajūtu, sliktu dūšu, vemšanu, galvassāpes un parestēzijas. Sešdesmit septiņiem procentiem (67%) pacientu bija vismaz viena ar zāļu infūziju saistīta reakcija. Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par anafilaktoīdām reakcijām.

##### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots klīniskajos pētījumos par kopumā 168 pacientiem (154 vīriešiem un 14 sievietēm), kas saņēma vismaz vienu 1 mg/kg Fabrazyme infūzijas devu ik pēc 2 nedēļām un tika ārstēti maksimāli 5 gadus, ir uzskaitītas zemāk tabulā pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma (ļoti bieži:  $\geq 1/10$ , bieži:  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$  un retāk:  $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ). Ņemot vērā to, ka ārstēto pacientu skaits ir relatīvi mazs, vienam pacientam novērotās nevēlamās blakusparādības ir definētas kā "retākas". Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots tikai pēcreģistrācijas periodā, arī iekļautas zemāk tabulā kategorijā "nav zināmi" (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Nevēlamās blakusparādības lielākoties bija vieglas līdz vidēji smagas.

**Fabrazyme terapijas laikā novēroto nevēlamo blakusparādību sastopamība**

<b>Orgānu sistēmu grupa</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Nav zināmi</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	-	nazofaringīts	rinīts (iesnas)	-
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	-	-	-	anafilaktoīdas reakcijas
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	galvassāpes, parestēzijas	reibonis, miegainība, hipoestēzija, dedzināšanas sajūta, letarģija, sinkope	hiperestēzija, trīce	-
<b>Acu bojājumi</b>	-	pastiprināta asarošana	nieze, acu hiperēmija	-
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	-	troksnis ausīs, reibonis	auss gliemežnīcas pietūkums, ausu sāpes	-
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	-	tahikardija, sirdsklauves, bradikardija	sinusa bradikardija	-
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	-	pietvīkums, hipertensija, bālums, hipotensija, karstuma viļņi	aukstuma sajūta ekstremitātēs	-
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības</b>	-	elpas trūkums, aizlikts deguns, spiediena sajūta rīklē, sēkšana, klepus, aizdusas pastiprināšanās	bronhu spazmas, rīkles un balsenes sāpes, izdalījumi no deguna, paātrināta elpošana, augšējo elpošanas ceļu aizsprostojums	hipoksija
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	slikta dūša, vemšana	sāpes vēderā, sāpes vēdera augšējā daļā, diskomforta sajūta vēderā, diskomforts kuņģa apvidū, mutes hipoestēzija, caureja	dispepsija, rīšanas grūtības	
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	-	nieze, nātrene, izsitumi, eritēma, ģeneralizēta nieze, angioedēma, sejas tūska, makulopapulozi izsitumi	<i>livedo reticularis</i> , eritematozi izsitumi, niezoši izsitumi, ādas pigmentācijas izmaiņas, diskomforta sajūta ādā	leikocitoklastisks vaskulīts
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	-	sāpes ekstremitātēs, mialģija, muguras sāpes, muskuļu spazmas, artralģija, muskuļu sasprindzinājums, skeleta muskuļu stīvums	skeleta-muskuļu sāpes	-

<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	drebuļi, pireksija, aukstuma sajūta	nogurums, diskomforta sajūta krūškurvī, karstuma sajūta, perifēra tūska, sāpes, astēnija, sāpes krūškurvī, sejas tūska, hipertermija	karstuma un aukstuma sajūta, gripai līdzīgi simptomi, sāpes infūzijas vietā, reakcijas infūzijas vietā, tromboze infūzijas vietā, savārgums, tūska	
<b>Izmeklējumi</b>				samazināta skābekļa saturācija

Tabulas vajadzībām  $\geq 1\%$  definēts kā reakcija, kas novērota 2 vai vairāk pacientiem. Nevēlamo blakusparādību terminoloģijas pamatā ir *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Ar infūziju saistītas reakcijas*

Ar infūziju saistītas reakcijas visbiežāk bija drudzis un drebuļi. Papildu simptomi ietvēra vieglu vai vidēji stipru aizdusu, hipoksiju (samazināta skābekļa saturācija), spiediena sajūtu rīklē, diskomforta sajūtu krūškurvī, pietūkumu, niezi, nātreni, sejas tūsku, angioedēmu, rinītu, bronhu spazmas, paātrinātu elpošanu, sēkšanu; hipertensiju, hipotensiju, tahikardiju, sirdsklauves; sāpes vēderā, sliktu dūšu, vemšanu; ar infūziju saistītas sāpes, ieskaitot sāpes ekstremitātēs, mialģiju un galvassāpes.

Ar zāļu infūziju saistītas reakcijas tika novērstas, samazinot infūzijas ātrumu un vienlaicīgi ievadot nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus, antihistamīna līdzekļus un/vai kortikosteroīdus. Sešdesmit septiņiem procentiem (67%) pacientu novēroja vismaz vienu ar zāļu infūziju saistītu reakcijas gadījumu. Laika gaitā šo reakciju biežums samazinājās. Šo reakciju lielāko daļu var attiecināt uz IgG antivielu veidošanos un/vai komplementa aktivizēšanos. Nelielam pacientu skaitam tika konstatētas IgE antivielas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Pediātriskā populācija

Ierobežotā klīnisko pētījumu informācija liecina, ka 5-7 gadus vecu bērnu ārstēšanas ar Fabrazyme drošuma profils, lietojot 0,5 mg/kg ik pēc 2 nedēļām vai 1,0 mg/kg ik pēc 4 nedēļām, ir līdzīgs tam, kāds ir pacientiem (no 7 gadu vecuma), lietojot 1,0 mg/kg ik pēc 2 nedēļām.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskajos pētījumos lietoja devas līdz 3 mg/kg ķermeņa masas.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, enzīmi.  
ATĶ kods: A16AB04.

#### Fabrī slimība

Fabrī slimība ir iedzimta heterogēna un multisistēmiska progresējoša slimība, kas skar gan vīriešus, gan sievietes. Slimību raksturo  $\alpha$ -galaktozidāzes trūkums. Pazeminātas  $\alpha$ -galaktozidāzes aktivitātes vai tās trūkuma rezultātā rodas paaugstināta GL-3 un ar to saistītās lizo-GL-3 šķīstošās formas koncentrācija plazmā un notiek GL-3 uzkrāšanās daudzu tipu šūnu lizosomās, ieskaitot endotēlija un parenhimatozās šūnas, kas noved pie dzīvībai bīstamas klīniskas pasliktināšanās nieru, sirds un cerebrovaskulāru komplikāciju rezultātā.

#### Darbības mehānisms

Enzīma aizstājterapijas pamatā ir pietiekama enzimatiskās aktivitātes līmeņa atjaunošana, lai izvadītu orgānu audos uzkrājušos substrātu; tādējādi novēršot un stabilizējot šo orgānu funkciju progresējošo pasliktināšanos vai atjaunojot to funkciju, pirms ir radies neatgriezenisks bojājums.

Pēc intravenozas infūzijas bēta agalzidāze ātri tiek izvadīta no asinsrites, un to piesaista asinsvadu endotēlija un parenhimatozo šūnu lizosomas, visticamāk ar mannozes-6-fosfāta, mannozes un azialoglikoproteīna receptoriem.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Fabrazyme efektivitāte un drošums tika novērtēts divos pētījumos ar bērniem, vienā devas noteikšanas pētījumā, divos dubultmaskētos ar placebo kontrolētos pētījumos, vienā atklātā, paplašinātā pētījumā ar vīriešu un sieviešu dzimuma pacietiem un publicēts zinātniskajā literatūrā.

Devas datu pētījumā tika novērtēta 0,3, 1,0 un 3,0 mg/kg devu iedarbība vienu reizi ik pēc 2 nedēļām un 1,0 un 3,0 mg/kg devu iedarbība vienu reizi divās dienās. Visu devu lietošanas gadījumā GL-3 (globotriazolilkeramīda) samazināšanās tika novērota nierēs, sirdī, ādā un plazmā. No plazmas GL-3 izvadīšana notika atkarībā no devas, tomēr tā bija mazāk atbilstoša 0,3 mg/kg devas gadījumā. Bez tam ar infūziju saistītās blakusparādības bija atkarīgas no devas.

Pirmajā ar placebo kontrolētajā klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 58 Fabrī pacienti ar klasisko fenotipu (56 vīrieši un 2 sievietes), Fabrazyme efektivitāti GL-3 izvadīšanā no nieru asinsvadu endotēlija šūnām novēroja pēc 20 ārstēšanas nedēļām. Šāda attīrīšana tika panākta 69% (20/29) ar Fabrazyme ārstētu pacientu, bet nevienam pacientam, kas lietoja placebo ( $p < 0,001$ ). Šo rezultātu vēl vairāk apstiprināja statistiski ticama GL-3 samazināšanās ieslēgumos nierēs, sirdī un ādā vienlaicīgi vairākos orgānos un atsevišķos orgānos pacientiem, kuri tika ārstēti ar bēta agalzidāzi, salīdzinājumā ar tiem pacientiem, kuri saņēma placebo ( $p < 0,001$ ). Ilgstošais GL-3 klīrenss no nieru asinsvadu endotēlijā pēc bēta agalzidāzes terapijas tika pierādīts turpmākajā šī pētījuma atvērtās fāzes laikā. Minētais tika panākts 47 no 49 pacientiem (96%), par kuriem bija pieejama informācija 6. mēnesī, un 8 no 8 pacientiem (100%), par kuriem bija pieejama informācija pētījuma beigās (pavisam līdz pat 5 gadiem ilgā terapijā). Tika panākts arī GL-3 klīrenss no dažiem citiem nieru šūnu tipiem. GL-3 koncentrācija plazmā terapijas laikā ātri normalizējās un 5 gadus saglabājās normas robežās.

Nieru funkcija, to nosakot pēc glomerulārās filtrācijas ātruma un kreatinīna koncentrācijas serumā, kā arī pēc proteīnūrijas pakāpes, lielākai daļai pacientu saglabājās stabila. Tomēr dažiem pacientiem ar progresējušu nieru slimību Fabrazyme terapijas ietekme uz nieru funkciju bija ierobežota.



Lai gan specifiski pētījumi, lai vērtētu terapijas ietekmi uz neiroloģiskajām pazīmēm un simptomiem, nav veikti, rezultāti liecina arī par to, ka pacientiem enzīmu aizstājterapijas rezultātā var samazināties sāpes un uzlaboties dzīves kvalitāte

Cits dubultmaskēts placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 82 Fabrī pacienti ar klasisko fenotipu (72 vīrieši un 10 sievietes), tika veikts, lai noteiktu, vai Fabrazyme varētu samazināt nieru mazspējas, sirds slimību un cerebrovaskulāru slimību, vai mirstības rādītāju. Klīniskās saslimšanas rādītājs bija būtiski mazāks starp pacientiem, kuru ārstēšanā lietoja Fabrazyme, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo (risks pazemināšanās = 53% pacientu grupai ( $p=0,0577$ ); risks pazemināšanās = 61% protokola grupai ( $p=0,0341$ )). Šāds rezultāts bija nemainīgs nieru, sirds un cerebrovaskulāru slimību gadījumos.

Divi lieli novērošanas pētījumi tika veikti pacientu grupai ( $n=89$  līdz 105), kuriem tika saglabāta Fabrazyme standarta deva (1,0 mg/kg ik pēc 2 nedēļām) vai kuriem tika parakstīta samazināta Fabrazyme deva (0,3-0,5 mg/kg ik pēc 2 nedēļām), kam sekoja pāreja uz alfa agalzidāzi (0,2 mg/kg ik pēc 2 nedēļām) vai tieša pāreja uz alfa agalzidāzi (0,2 mg/kg ik pēc 2 nedēļām). Šo pētījumu novērošanas, daudzcentru dizaina dēļ, kas pamatojas uz reālo klīnisko vidi, ir rezultātu interpretēšanu ietekmējoši jaucējfaktori, ieskaitot pacientu atlasīšanu ārstēšanas grupu un pieejamo raksturlielumu noteikšanu starp centriem laika gaitā. Fabrī slimības retuma dēļ novērošanas pētījumu pētījuma populācijas pārklājās, un ārstēšanas grupas attiecīgajos pētījumos bija mazas. Turklāt, lielākā daļa pacientu ar smagāku slimību, īpaši vīrieši, turpināja lietot Fabrazyme standarta devu, turpretī ārstēšanas nomaīņa biežāk notika pacientiem ar mazāk smagu slimību un sievietēm. Tāpēc grupu salīdzinājumi būtu jāinterpretē piesardzīgi.

Fabrazyme standarta devu grupā nenovēroja būtiskas izmaiņas sirds, nieru vai neiroloģisko orgānu darbībā vai ar Fabrī slimību saistītos simptomos. Tāpat Fabrazyme devas samazināšanas grupā pacientiem netika novērotas būtiskas sirds vai neiroloģiskās darbības izmaiņas. Tomēr pacientiem, kurus ārstēja ar mazāku devu ( $p<0,05$ ), novēroja nieru raksturlielumu pasliktināšanos, ko noteica pēc vērtētā glomerulārās filtrācijas ātruma (eGFR). Gada eGFR samazinājums bija pacientiem, kuri atkal pārgāja uz standarta Fabrazyme devu. Šie rezultāti saskan ar Kanādas Fabrī slimības iniciatīvu reģistra (*Canadian Fabry Disease Initiative Registry*) 10 gadu kontroles pierādījumiem.

Pacientiem, kuri bija saņēmuši samazinātu bēta agalzidāzes devu, novērošanas pētījumos konstatēja ar Fabrī slimību saistītu simptomu (piemēram, sāpju kuņģa-zarnu traktā, caurejas) pastiprināšanos.

Arī pēcreģistrācijas periodā ieguva pieredzi pacientiem, kuri sāka ārstēšanu ar Fabrazyme, lietojot 1 mg/kg devu ik pēc 2 nedēļām, un pēc tam ilgstoši saņēma samazinātu devu. Dažiem no šiem pacientiem spontāni ziņots par dažu šādu simptomu pastiprināšanās gadījumiem: sāpes, parestēzijas un caureja, kā arī izpausmes no sirds, centrālās nervu sistēmas un nieru puses. Šie aprakstītie simptomi atgādina Fabrī slimības dabīgo norisi.

Fabrī reģistrā veiktajā analizē pirmā smaga klīniskā gadījuma sastopamības rādītāji (95% ticamības intervāls) ar Fabrazyme ārstētiem vīriešu dzimuma pacientiem ar klasisku slimību, kuriem bija noturīgas anti-agalzidāzes bēta IgG antivielas, bija 43,98 (18,99; 86,66), 48,60 (32,03; 70,70) un 56,07 (30,65; 94,07) uz 1000 cilvēkgadiem attiecīgi zema, vidēja un augsta maksimālā titra grupās. Šīs novērotās atšķirības nebija statistiski nozīmīgas.

### Pediatriskā populācija

Vienā atklātā pediatrikā pētījumā 16 pacienti ar Fabrī slimību (8-16 gadu vecumā, 14 zēni un 2 meitenes) vienu gadu tika ārstēti ar 1,0 mg/kg ik pēc 2 nedēļām. Visiem pacientiem, kuriem terapijas sākumā bija GL-3 uzkrājumi, tika panākts GL-3 klīrenss no ādas virsējās daļas asinsvadu endotēlija. Divām meitenēm terapijas sākumā ādas virsējās daļas asinsvadu endotēlijā GL-3 uzkrājumu bija maz vai to nebija, tādēļ minētais secinājums ir attiecināms tikai uz vīriešu dzimuma pacientiem.

Papildu 5 gadu atklātā pediatrikā pētījumā 31 vīriešu dzimuma pacients vecumā no 5 līdz 18 gadiem tika randomizēts pirms klīnisku simptomu sākšanās, kas ietver galvenos orgānus, un ārstēts pēc divām

mazu devu bēta agalzidāzes shēmām – ar 0,5 mg/kg ik pēc 2 nedēļām vai 1,0 mg/kg ik pēc 4 nedēļām. Rezultāti abām ārstēšanas grupām bija līdzīgi. Pēc ārstēšanas 19/27 pacientiem, kas pabeidza pētījumu bez devas palielināšanas, virspusēji ādas kapilāru endotēlija GL-3 punkti visu laiku no sākumstāvokļa tika samazināti vai saglabāti līdz nullei. Sākumstāvokļa un 5-gadu nieru biopsija tika veikta 6 pacientu apakšgrupā: kopumā nieru kapilāru endotēlija GL-3 punkti tika samazināti līdz nullei, bet 3 pacientiem novēroja ļoti mainīgu ietekmi ar samazinājumu podocītā GL-3. Desmit (10) pacienti atbilda protokola devas palielināšanas kritērijiem, divi (2) devu palielināja līdz ieteicamai devai 1,0 mg/kg ik pēc 2 nedēļām.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc bēta agalzidāzes intravenozas ievadīšanas pieaugušajiem, lietojot 0,3 mg, 1 mg un 3 mg devu uz 1 kg ķermeņa masas, AUC vērtības palielinājās vairāk nekā attiecīgā deva sakarā ar to, ka samazinājās klīrenss, norādot uz piesātinātu klīrensu. Eliminācijas pusperiods nebija atkarīgs no devas un svārstījās diapazonā no 45 līdz 100 minūtēm.

Pēc bēta agalzidāzes intravenozas ievadīšanas pieaugušajiem, veicot apmēram 300 minūtes ilgu infūziju un izmantojot devu 1 mg/kg ķermeņa masas reizi divās nedēļās, vidējās  $C_{max}$  plazmas koncentrācijas svārstījās no 2000 līdz 3500 ng/ml, savukārt  $AUC_{inf}$  svārstījās no 370 līdz 780  $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ .  $V_{ss}$  bija robežās no 8,3-40,8 l, plazmas klīrenss – no 119-345 ml/min, un vidējais eliminācijas pusperiods bija 80-120 minūtes.

Bēta agalzidāze ir olbaltumviela, un vielmaiņas procesā ir sagaidāma tās sadalīšanās peptīdu hidrolīzes ceļā. Rezultātā nav paredzams, ka pavājinātas aknu funkcijas klīniski nozīmīgi ietekmētu bēta agalzidāzes farmakokinētiskās īpašības. Bēta agalzidāzes izdalīšanās caur nierēm ir uzskatāma par nenozīmīgāko attīrīšanās ceļu.

### Pediatriiskā populācija

Fabrazyme farmakokinētika tika novērtēta arī divos pediatriiskos pētījumos. Vienā no šiem pētījumiem 15 bērņus ar pieejamiem farmakokinētiskajiem datiem, vecumā no 8,5 līdz 16 gadiem, kuru ķermeņa masa bija 27,1 līdz 64,9 kg, ārstēja ar 1,0 mg/kg ik pēc 2 nedēļām. Šai populācijā pacienta ķermeņa masa bēta agalzidāzes klīrensu neietekmēja. Sākotnējais CL bija 77 ml/min ar  $V_{SS}$  2,6 l; eliminācijas pusperiods bija 55 minūtes. Pēc IgG serokonversijas CL samazinājās līdz 35 ml/min,  $V_{SS}$  pieauga līdz 5,4 l un eliminācijas pusperiods palielinājās līdz 240 minūtēm. Šo izmaiņu kopējā ietekme pēc serokonversijas bija 2 līdz 3 reizes spēcīgāka zāļu iedarbība, pamatojoties uz AUC un  $C_{max}$ . Šis zāļu iedarbības intensitātes pieaugums pēc serokonversijas pacientiem nebija saistīts ar negaidītiem ar lietošanas drošuma saistītiem aspektiem.

Citā pētījumā ar 30 pediatriiskiem pacientiem ar pieejamajiem farmakokinētiskajiem datiem, vecumā no 5 līdz 18 gadiem, kurus ārstēja pēc divām mazu devu shēmām – ar 0,5 mg/kg ik pēc 2 nedēļām un 1,0 mg/kg ik pēc 4 nedēļām, vidējais CL bija attiecīgi 4,6 un 2,3 ml/min/kg, vidējais  $V_{ss}$  bija attiecīgi 0,27 un 0,22 l/kg un eliminācijas pusperiods bija attiecīgi 88 un 107 minūtes. Pēc IgG serokonversijas nebija nekādu redzamu CL izmaiņu (attiecīgi + 24% un + 6%), kamēr  $V_{ss}$  bija 1,8 un 2,2 reizes lielāks, ar kopējo ietekmi – nelielu  $C_{max}$  samazināšanos (attiecīgi līdz -34% un -11%), un nekādas izmaiņas AUC (attiecīgi -19% un -6%).

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atsevišķu devu toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz embriju/augli neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētījumi attiecībā uz citām attīstības stadijām nav veikti. Genotoksicitāte un kancerogenitāte nav sagaidāma.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mannīts (E421)

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (E339)

Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (E339)

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vienā infūzijā.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

#### Sagatavoti un atšķaidīti šķīdumi

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par zāļu uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs. Sagatavoto šķīdumu nedrīkst uzglabāt, un tas nekavējoties jāatšķaida; tikai atšķaidītu šķīdumu drīkst uzglabāt 24 stundas 2 °C - 8 °C temperatūrā.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

#### Fabrazyme 35 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Fabrazyme 35 mg piegādā 20 ml caurspīdīgos I klases stikla flakonos. Noslēgts sastāv no silikonizēta butilkaučuka aizbāžņa un alumīnija blīvējuma ar noņemamu plastmasas vāciņu.

Iepakojuma lielumi: kastītē ir 1, 5 un 10 flakoni.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### Fabrazyme 5 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Fabrazyme 5 mg piegādā 5 ml caurspīdīgos I klases stikla flakonos. Noslēgts sastāv no silikonizēta butilkaučuka aizbāžņa un alumīnija blīvējuma ar noņemamu plastmasas vāciņu.

Iepakojuma lielumi: kastītē ir 1, 5 un 10 flakoni.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Pulveris injekciju šķīduma koncentrāta pagatavošanai jā sagatavo ar ūdeni injekcijām, jāatšķaida ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām un tad jāievada intravenozi. Jāievēro aseptiska tehnika.

Pamatojoties uz konkrētā pacienta svaru, jānosaka šķīduma sagatavošanai nepieciešamais flakonu skaits, un vajadzīgie flakoni jāizņem no ledusskapja, lai ļautu tiem sasniegt istabas temperatūru (apmēram 30 minūtes). Katrs Fabrazyme flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

## *Sagatavošana*

### Fabrazyme 35 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs Fabrazyme 35 mg flakons jāsatavo ar 7,2 ml ūdens injekcijām. Jāizvairās vērst spēcīgu ūdens triecienu pret pulveri un radīt putošanos. To panāk, ūdeni injekcijām lēni pilinot uz flakona iekšpusi, lai pilieni nenonāktu tieši uz liofilizāta. Katrs flakons viegli jāgroza un jāpieliec. Flakonu nedrīkst apgriezt otrādi, virpināt vai kratīt.

### Fabrazyme 5 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs Fabrazyme 5 mg flakons jāsatavo ar 1,1 ml ūdens injekcijām. Jāizvairās vērst spēcīgu ūdens triecienu pret pulveri vai radīt putošanos. To panāk, ūdeni injekcijām lēni pilinot uz flakona iekšpusi, lai pilieni nenonāktu tieši uz liofilizāta. Katrs flakons viegli jāgroza un jāpieliec. Flakonu nedrīkst apgriezt otrādi, virpināt vai kratīt.

Sagatavotais šķīdums satur 5 mg bēta agalazīdāzes vienā mililitrā un izskatās kā caurspīdīgs bezkrāsains šķīdums. Sagatavotā šķīduma pH ir apmēram 7,0. Pirms turpmākās atšķaidīšanas sagatavotais šķīdums katrā flakonā vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav vielas daļiņu un nav mainījusies krāsa. Nedrīkst lietot šķīdumu, kurā var redzēt vielas daļiņas vai kuram ir mainījusies krāsa.

Lai līdz minimumam samazinātu proteīnu daļiņu veidošanos laika gaitā, pēc šķīduma sagatavošanas flakonus ieteicams uzreiz atšķaidīt.

## *Atšķaidīšana*

### Fabrazyme 35 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Pirms pacienta devai nepieciešamā sagatavotā Fabrazyme tilpuma pievienošanas, no infūzijas maisa ieteicams atvilkt atbilstošu 0,9% nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu.

Lai samazinātu gaisa/šķīduma saskares virsmas laukumu, no infūzijas maisa jāizvada gaiss.

No katra flakona lēni jāatvelk 7,0 ml (līdzvērtīgi 35 mg) sagatavotā šķīduma līdz kopējam tilpumam, kas vajadzīgs pacientam nepieciešamajai devai. Nedrīkst lietot filtrējošas adatas un jāizvairās no šķīduma putošanās.

Sagatavotais šķīdums lēni jāinjicē tieši 0,9% nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām (bet ne atlikušajā gaisa telpā) līdz gala koncentrācijai robežās no 0,05 mg/ml līdz 0,7 mg/ml. Kopējais 0,9% nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpums (no 50 līdz 500 ml) jānosaka, pamatojoties uz individuālo devu. Ja deva ir mazāka nekā 35 mg, jālieto vismaz 50 ml, devām no 35 līdz 70 mg jālieto vismaz 100 ml, devām no 70 līdz 100 mg jālieto vismaz 250 ml, un devām virs 100 mg jālieto tikai 500 ml. Lai samaisītu atšķaidīto šķīdumu, infūzijas maiss lēni jāapgriež otrādi vai viegli jāspaida. Infūzijas maisu nedrīkst kratīt vai pārmērīgi maisīt.

### Fabrazyme 5 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Pirms pacienta devai nepieciešamā sagatavotā Fabrazyme tilpuma pievienošanas, no infūzijas maisa ieteicams atvilkt atbilstošu 0,9% nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu.

Lai samazinātu gaisa/šķīduma saskares virsmas laukumu, no infūzijas maisa jāizvada gaiss.

No katra flakona lēni jāatvelk līdz 1,0 ml (līdzvērtīgi 5 mg) sagatavotā šķīduma līdz kopējam tilpumam, kas vajadzīgs pacientam nepieciešamajai devai. Nedrīkst lietot filtrējošas adatas un jāizvairās no šķīduma putošanās.

Sagatavotais šķīdums lēni jāinjicē tieši 0,9% nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām (bet ne atlikušajā gaisa telpā) līdz gala koncentrācijai robežās no 0,05 mg/ml līdz 0,7 mg/ml. Kopējais 0,9% nātrija hlorīda šķīduma infūzijām tilpums (no 50 līdz 500 ml) jānosaka, pamatojoties uz individuālo devu. Ja deva ir mazāka nekā 35 mg, jālieto vismaz 50 ml, devām no 35 līdz 70 mg ir jālieto vismaz 100 ml, devām no 70 līdz 100 mg jālieto vismaz 250 ml, un devām virs 100 mg jālieto tikai 500 ml šķīduma. Lai samaisītu atšķaidīto šķīdumu, infūzijas maiss lēni jāapgriež otrādi vai viegli jāsaspauda. Infūzijas maisu nedrīkst kratīt vai pārmērīgi maisīt.

#### *Ievadīšana*

Lai aizvāktu visas proteīnu daļiņas, atšķaidīto šķīdumu ir ieteicams ievadīt caur ievades sistēmā integrētu 0,2 µm filtru ar zemu proteīnu piesaistes spēju, kas nerada nekādus bēta agalzidāzes aktivitātes zudumus. Sākotnējam i.v. infūzijas ātrumam nevajadzētu būt lielākam par 0,25 mg/min (15 mg/h). Infūzijas ātrumu var samazināt ar infūziju saistīto reakciju rašanās gadījumā.

Pēc tam, kad pacienta infūziju panesamība ir labi noteikta, infūzijas ātrumu var pakāpeniski palielināt pa 0,05 līdz 0,083 mg/min (palielinājums no 3 līdz 5 mg/h) ar katru turpmāko infūziju. Klīniskajos pētījumos klasiskajiem pacientiem infūzijas ātrums tika pakāpeniski palielināts, lai sasniegtu minimālo ilgumu 2 stundas. Tas tika sasniegts pēc 8 sākotnējām infūzijām ar ātrumu 0,25 mg/min (15 mg/h) bez jebkādam ISR, infūzijas ātruma izmaiņām vai infūzijas pārtraukšanas. Pacientiem, kuriem pēdējo 10 infūziju laikā nebija jaunu ISR vai nebija ziņots par būtiskām blakusparādībām pēdējo 5 infūziju laikā, tika atļauts turpmāk samazināt infūzijas laiku līdz 1,5 stundām. Katrs ātruma palielinājums par 0,083 mg/min (~5 mg/h) tika saglabāts 3 secīgām infūzijām bez jebkādam jaunām ISR, infūzijas ātruma izmaiņām vai infūzijas pārtraukšanas pirms turpmākās ātruma palielināšanas.

Pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg maksimālais infūzijas ātrums jā saglabā 0,25 mg/min (15 mg/h).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sanofi B.V., Paasheувelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nīderlande

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2001. gada 3. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 28. jūlijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Īrija

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (*PSUR*)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjauninātā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **• Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Fabrazyme lietošanas mājas apstākļos katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar valsts kompetento iestādi ir jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, ieskaitot saziņas līdzekļus, izplatīšanas kārtību un jebkādu citu programmas aspektus.

RAĪ pirms programmas ieviešanas valsts līmenī jāvienojas ar atbildīgajām valsts iestādēm par izglītojošu programmu Fabrazyme infūzijas veikšanai mājas apstākļos.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā tiek pārdots Fabrazyme, visi veselības aprūpes speciālisti (VAS), kuriem paredzēts parakstīt Fabrazyme, saņemtu šādu izglītojošu materiālu komplektu, kas ietver VAS un pacienta/aprūpētāja vadlīnijas.

### **VAS izglītojošie materiāli**

VAS izglītojošie materiāli ietver šādus elementus:

- VAS vadlīnijas,
- zāļu aprakstu.

### **VAS vadlīnijas**

Lai mazinātu paaugstinātas jutības reakciju un zāļu kļūdu risku mājas infūzijai mājas apstākļos, VAS vadlīnijas satur šādu galveno drošības informāciju, kas atbalsta VAS (Fabrazyme parakstīšanā un/vai Fabrazyme ievadīšanā) pacientu ārstēšanā, kuri Fabrazyme saņem mājas apstākļos.

### **Informācija VAS, kuri paraksta Fabrazyme**

- Informācija par zāļu kļūdu risku, kas, iespējami saistīts ar Fabrazyme lietošanu mājas apstākļos.
- Kritēriji, lai noteiktu piemērotību mājas infūzijai.
- Uzskaites žurnāla izmantošana.
- Informācija par nepieciešamību nodrošināt pacienta materiālus visiem pacientiem, kuri saņem Fabrazyme infūzijas mājās.

### **Informācija VAS, kuri ievada Fabrazyme**

- Informācija par zāļu kļūdu risku, kas iespējami saistīts ar Fabrazyme lietošanu mājas apstākļos, koncentrējoties uz pasākumiem, kas vajadzīgi, lai novērstu zāļu kļūdas, kas var rasties mājas apstākļos.
- Informācija par paaugstinātas jutības reakciju risku, ieskaitot paaugstinātas jutības pazīmes un simptomus un ieteiktie pasākumi, ja rodas simptomi.
- Uzskaites žurnāla izmantošana.
- Informācija par Fabrazyme infūzijas sagatavošanu un ievadīšanu.
- Apmācība par Fabrazyme infūzijas sagatavošanu un ievadīšanu (pacientiem, kuri gatavojas paši sev ievadīt zāles).
- Informācija par nepieciešamību nodrošināt pacienta materiālus visiem pacientiem, kuri Fabrazyme infūzijas saņem mājās.

### **Pacienta izglītojošie materiāli**

Pacienta izglītojošie materiāli ietver šādus elementus:

- pacienta vadlīnijas,
- pacienta lietošanas instrukciju.

### **Pacienta vadlīnijas**

Pacienta vadlīnijas satur šādus elementus:

- informāciju par paaugstinātas jutības reakciju risku, ieskaitot paaugstinātas jutības pazīmes un simptomus un ieteiktos pasākumus, ja rodas simptomi,
- uzskaites žurnāla izmantošanu,
- skaidras, soli pa solim instrukcijas zāļu sagatavošanai un ievadīšanai (attiecas tikai uz tiem, kuri zāles ievada sev paši).



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE (1 FLAKONS, 5 FLAKONI, 10 FLAKONI)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Fabrazyme 35 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
*Agalsidasum beta*

#### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katrs Fabrazyme flakons satur 35 mg bēta agalzidāzes. Pēc šķīduma sagatavošanas ar 7,2 ml ūdens injekcijām katrs Fabrazyme flakons satur 5 mg/ml (35 mg/7 ml) bēta agalzidāzes.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

mannīts (E421)  
nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (E339)  
nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (E339)  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

**Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.**

1 flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.  
5 flakoni ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.  
10 flakoni ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

EU/1/01/188/001 1 flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
EU/1/01/188/002 5 flakoni ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
EU/1/01/188/003 10 flakoni ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Fabrazyme 35 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Fabrazyme 35 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
*Agalsidasum beta*  
Intravenozai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE (1 FLAKONS, 5 FLAKONI, 10 FLAKONI)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Fabrazyme 5 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
*Agalsidasum beta*

#### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katrs Fabrazyme flakons satur 5 mg bēta agalzidāzes. Pēc sagatavošanas ar 1,1 ml ūdens injekcijām katrs Fabrazyme flakons satur 5 mg/ml bēta agalzidāzes.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

mannīts (E421)  
nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (E339)  
nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (E339)  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

**Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.**

1 flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.  
5 flakoni ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.  
10 flakoni ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi B.V.  
Paasheuwelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

EU/1/01/188/004 1 flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
EU/1/01/188/005 5 flakoni ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
EU/1/01/188/006 10 flakoni ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Fabrazyme 5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ  
IEPAKOJUMA**

**FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Fabrazyme 5 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
*Agalsidasum beta*  
Intravenozai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Fabrazyme 35 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

*Agalsidasum beta*

#### Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Fabrazyme un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Fabrazyme lietošanas
3. Kā lietot Fabrazyme
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Fabrazyme
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Fabrazyme un kādam nolūkam to lieto

Fabrazyme satur aktīvo vielu bēta agalazīdāzi un to izmanto enzīmu aizstājterapijai pacientiem, kuriem ir diagnosticēta Fabri slimība, kam raksturīga enzīma  $\alpha$ -galaktozidāzes pazemināta aktivitāte vai tās trūkums. Ja jūs slimojat ar Fabri slimību, taukviela, ko dēvē par globotriaozilkeramīdu (GL-3), netiek izvadīta no organisma šūnām un sāk uzkrāties orgānu asinsvadu sienās.

Fabrazyme ir paredzēts ilgstošai enzīmu aizstājterapijai pacientiem, kuriem ir diagnosticēta Fabri slimība.

Fabrazyme ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem no 8 gadu vecuma.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Fabrazyme lietošanas

##### Nelietojiet Fabrazyme šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret bēta agalazīdāzi vai pret jebkuru citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

##### Bīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Fabrazyme lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja tiek ārstēts ar Fabrazyme, Jums var rasties ar infūziju saistītas reakcijas. Ar infūziju saistīta reakcija ir jebkura blakusparādība, kas rodas tieši infūzijas laikā vai līdz tās pašas dienas beigām (skatīt 4. punktu). Ja Jums rodas šāda reakcija, par to **nekavējoties jāpaziņo ārstam**. Iespējams, ka Jums būs jālieto papildu zāles, lai novērstu šādu reakciju rašanos.

##### Bērni un pusaudži

Nav veikti klīniski pētījumi ar bērniem vecumā no 0 līdz 4 gadiem. Fabrazyme lietošanas riski un ieguvumi bērniem vecumā no 5 līdz 7 gadiem nav vēl noteikti, un tāpēc šai vecuma grupai nevar ieteikt devas.

### **Citas zāles un Fabrazyme**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat zāles, kas satur hlorohīnu, amiodaronu, benohīnu vai gentamicīnu.

Teorētiski pastāv risks, ka varētu pazemināties bēta agalzidāzes aktivitāte.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Fabrazyme nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Pieredzes par Fabrazyme lietošanu grūtniecēm nav.

Fabrazyme var nokļūt mātes pienā. Fabrazyme lietošana bērna barošanas ar krūti laikā nav ieteicama.

Pētījumi, lai noteiktu Fabrazyme ietekmi uz fertilitāti, nav veikti.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, domājiet, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja Jums rodas reibonis, miegainība, vertigo vai ģibonis Fabrazyme lietošanas laikā vai neilgi pēc tam (skatīt 4. punktu). Vispirms aprunājieties ar savu ārstu.

### **Fabrazyme satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Fabrazyme**

Fabrazyme ievada pilienu veidā vēnā (intravenoza infūzija). To piegādā kā pulveri, kuru pirms ievadīšanas sajauc ar sterilu ūdeni (skatīt medicīnas un veselības aprūpes speciālistiem paredzēto informāciju šīs instrukcijas beigās).

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Fabrazyme jālieto tikai tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir zināšanas par Fabrī slimības ārstēšanu. Ārsts var Jums ieteikt lietot zāles mājas apstākļos, ja atbildīsiet noteiktiem kritērijiem. Ja vēlaties lietot zāles mājas apstākļos, konsultējieties ar savu ārstu.

Ieteicamā Fabrazyme deva pieaugušajiem ir 1 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi 2 nedēļās. Pacientiem ar nieru slimību deva nav jāmaina.

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

Ieteicamā Fabrazyme deva bērniem un pusaudžiem vecumā no 8 līdz 16 gadiem ir 1 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi 2 nedēļās. Pacientiem ar nieru slimību deva nav jāmaina.

### **Ja esat lietojis Fabrazyme vairāk nekā noteikts**

Devas, kas nepārsniedz 3 mg/kg ķermeņa masas, uzskatāmas par drošām.

### **Ja esat aizmirsis lietot Fabrazyme**

Ja esat izlaidis Fabrazyme infūziju, sazinieties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Klīniskajos pētījumos blakusparādības galvenokārt tika novērotas zāļu ievadīšanas laikā vai īsi pēc tam (“ar infūziju saistītas reakcijas”). Dažiem pacientiem ziņots par smagām dzīvībai bīstamām

alerģiskām reakcijām (“anafilaktoīdas reakcijas”). Ja Jums rodas smagas blakusparādības, **nekavējoties ziņojiet par to ārstam.**

Ļoti bieži simptomi (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) ietver drebuļus, drudzi, aukstuma sajūtu, sliktu dūšu, vemšanu, galvassāpes un tādus patoloģiskus ādas jutības traucējumus kā ādas dedzināšanas sajūta vai tirpšana. Ārsts var izlemt samazināt infūzijas ātrumu vai parakstīt papildu zāles, lai novērstu šādu reakciju rašanos.

Citu blakusparādību uzskaitījums:

Biežas (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- |                                 |                                  |                           |
|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| • sāpes krūškurvī               | • miegainība                     | • nogurums                |
| • elpošanas grūtības            | • paātrināta sirdsdarbība        | • pietvīkums              |
| • bālums                        | • sāpes vēderā                   | • sāpes                   |
| • nieze                         | • muguras sāpes                  | • spiediena sajūta kaklā  |
| • izmainīta asaru sekrēcija     | • izsitumi                       | • reibonis                |
| • vājuma sajūta                 | • palēnināta sirdsdarbība        | • sirdsklauves            |
| • troksnis ausīs                | • letargija                      | • samazināta sāpju jutība |
| • aizlikts deguns               | • ģībonis                        | • dedzināšanas sajūta     |
| • caureja                       | • klepus                         | • sēkšana                 |
| • apsārtums                     | • diskomforta sajūta vēderā      | • nātrene                 |
| • muskuļu sāpes                 | • sejas pietūkums                | • sāpes ekstremitātēs     |
| • paaugstināts asinsspiediens   | • locītavu sāpes                 | • nazofaringīts           |
| • pēkšņa sejas vai rīkles tūska | • pazemināts asinsspiediens      | • karstuma viļņi          |
| • ekstremitāšu tūska            | • diskomforts krūškurvī          | • karstuma sajūta         |
| • reibonis                      | • sejas tūska                    | • hipertermija            |
| • diskomforts kuņģa apvidū      | • pastiprinās elpošanas grūtības | • samazināta mutes jutība |
| • muskuļu spazmas               | • muskuļu sasprindzinājums       | • skeleta-muskuļu stīvums |

Retākas (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- |                               |                          |  |
|-------------------------------|--------------------------|--|
| • trīce                       | • acu nieze              | • lēna sirdsdarbība vadīšanas traucējumu dēļ         |
| • piesarkušas acis            | • ausu pietūkums         | • paaugstināta jutība pret sāpēm                     |
| • ausu sāpes                  | • bronhu spazmas         | • augšējo elpceļu nosprostošanās                     |
| • kakla sāpes                 | • deguna tecēšana        | • sarkani izsitumi                                   |
| • paātrināta elpošana         | • dedzināšana kuņģī      | • purpura krāsas plankumi uz ādas                    |
| • niezoši izsitumi            | • diskomforta sajūta ādā | • ekstremitāšu vēsums                                |
| • aukstuma un karstuma sajūta | • skeleta-muskuļu sāpes  | • trombi (asins recekļa veidošanās) injekcijas vietā |
| • rīšanas grūtības            | • iesnas                 | • ādas krāsas maiņa                                  |
| • sāpes infūzijas vietā       | • gripai līdzīga slimība | • tūska  |
| • reakcijas infūzijas vietā   | • savārgums              |  |

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- |   |                             |
|---|-----------------------------|
| • samazināta skābekļa koncentrācijas asinīs | • smags asinsvadu iekaisums |
|---|-----------------------------|

Dažiem pacientiem, kurus sākotnēji ārstēja ar ieteicamo devu un kuriem pēc tam ilgstoši lietoja samazinātu devu, par dažiem Fabrī slimības simptomiem ziņots biežāk.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Fabrazyme**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

### Neatvērti flakoni

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

### Sagatavoti un atšķaidīti šķīdumi

Sagatavoto šķīdumu nedrīkst uzglabāt, un tas uzreiz jāatšķaida. Atšķaidīto šķīdumu drīkst uzglabāt 24 stundas 2 °C - 8 °C temperatūrā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Fabrazyme satur**

- Aktīvā viela ir bēta agalazīdāze; viens flakons satur 35 mg. Pēc sagatavošanas katrs flakons satur 5 mg bēta agalazīdāzes vienā mililitrā.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - mannīts (E421),
  - nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (E339),
  - nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (E339).

### **Fabrazyme ārējais izskats un iepakojums**

Fabrazyme ir balts vai gandrīz balts pulveris. Pēc sagatavošanas tas ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums bez piemaisījumiem. Sagatavotais šķīdums ir jāatšķaida tālāk.

Iepakojuma lielumi: kartona iepakojumi pa 1, 5 vai 10 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

#### **Ražošanas licences īpašnieks, kas atbildīgs par sērijas izlaidi**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

**България**

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

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**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-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

## Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

### Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

### Norādījumi par lietošanu – sagatavošana, atšķaidīšana un ievadīšana

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai jāgatavo ar ūdeni injekcijām, jāatšķaida ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām un tad jāievada intravenozas infūzijas veidā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par to uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs. Sagatavoto šķīdumu nedrīkst uzglabāt, un tas nekavējoties jāatšķaida; tikai atšķaidītu šķīdumu drīkst uzglabāt 24 stundas 2 °C - 8 °C temperatūrā.

### Jāievēro aseptiska tehnika

1. Pamatojoties uz konkrētā pacienta svaru, jānosaka šķīduma sagatavošanai nepieciešamais flakonu skaits, un vajadzīgie flakoni jāizņem no ledusskapja, lai ļautu tiem sasniegt istabas temperatūru (apmēram 30 minūšu laikā). Katrs Fabrazyme flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

### Sagatavošana

2. Katrs Fabrazyme 35 mg flakons jāgatavo ar 7,2 ml ūdens injekcijām. Jāizvairās vērst spēcīgu ūdens triecienu pret pulveri un radīt putošanos. To panāk, ūdeni injekcijām lēni pilinot uz flakona iekšpusi, lai pilieni nenonāktu tieši uz liofilizāta. Katrs flakons viegli jāgroza un jāpieliec. Flakonu nedrīkst apgriezt otrādi, virpināt vai kratīt.
3. Sagatavotais šķīdums satur 5 mg bēta agalzidāzes vienā mililitrā, un izskatās kā caurspīdīgs bezkrāsains šķīdums. Sagatavotā šķīduma pH ir apmēram 7,0. Pirms turpmākās atšķaidīšanas sagatavotais šķīdums katrā flakonā vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav vielas daļiņu un nav mainījusies krāsa. Nedrīkst lietot šķīdumu, kurā var redzēt vielas daļiņas vai kuram ir mainījusies krāsa.
4. Lai līdz minimumam samazinātu proteīnu daļiņu veidošanos laika gaitā, pēc šķīduma sagatavošanas flakonus ieteicams uzreiz atšķaidīt.
5. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### Atšķaidīšana

6. Pirms pacienta devai nepieciešamā sagatavotā Fabrazyme tilpuma pievienošanas, no infūzijas maisa ieteicams atvilkt atbilstošu 0,9% nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu.
7. Lai samazinātu gaisa/šķīduma saskares virsmas laukumu, no infūzijas maisa jāizvada gaiss.
8. No katra flakona lēni jāatvelk 7,0 ml (līdzvērtīgi 35 mg) sagatavotā šķīduma līdz kopējam tilpumam, kas vajadzīgs pacientam nepieciešamajai devai. Nedrīkst lietot filtrējošas adatas un jāizvairās no šķīduma putošanās.

9. Sagatavotais šķīdums lēni jāinjicē tieši 0,9% nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām (bet ne atlikušajā gaisa telpā) līdz gala koncentrācijai robežās no 0,05 mg/ml līdz 0,7 mg/ml. Kopējais 0,9% nātrija hlorīda šķīduma infūzijām tilpums (no 50 līdz 500 ml) jānosaka, pamatojoties uz individuālo devu. Ja deva ir mazāka nekā 35 mg, jālieto vismaz 50 ml, devām no 35 līdz 70 mg jālieto vismaz 100 ml, devām no 70 līdz 100 mg jālieto vismaz 250 ml, un devām virs 100 mg jālieto tikai 500 ml šķīduma. Lai samaisītu atšķaidīto šķīdumu, infūzijas maisis lēni jāapgriež otrādi vai viegli jāpaspauda. Infūzijas maisu nedrīkst kratīt vai pārmērīgi maisīt.

### Ievadīšana

10. Lai aizvāktu visas proteīnu daļiņas, atšķaidīto šķīdumu ir ieteicams ievadīt caur ievades sistēmā integrētu 0,2 µm filtru ar zemu proteīnu piesaistes spēju, kas nerada nekādus bēta agalazīdāzes aktivitātes zudumus. Sākotnējam i.v. infūzijas ātrumam nevajadzētu būt lielākam par 0,25 mg/min (15 mg/h), lai mazinātu iespējamās ar infūziju saistītās reakcijas. Infūzijas ātrumu var samazināt ar infūziju saistīto reakciju (ISR) rašanās gadījumā.

Pēc tam, kad pacienta infūziju panesamība ir labi noteikta, infūzijas ātrumu var pakāpeniski palielināt pa 0,05 līdz 0,083 mg/min (palielinājums no 3 līdz 5 mg/h) ar katru turpmāko infūziju. Klīniskajos pētījumos klasiskajiem pacientiem infūzijas ātrums tika pakāpeniski palielināts, lai sasniegtu minimālo ilgumu 2 stundas. Tas tika sasniegts pēc 8 sākotnējām infūzijām ar ātrumu 0,25 mg/min (15 mg/h) bez jebkādam ISR, infūzijas ātruma izmaiņām vai infūzijas pārtraukšanas. Pacientiem, kuriem pēdējo 10 infūziju laikā nebija jaunu ISR vai nebija ziņots par būtiskām blakusparādībām pēdējo 5 infūziju laikā, tika atļauts turpmāk samazināt infūzijas laiku līdz 1,5 stundām. Katrs ātruma palielinājums par 0,083 mg/min (~5 mg/h) tika saglabāts 3 secīgām infūzijām bez jebkādam jaunām ISR, infūzijas ātruma izmaiņām vai infūzijas pārtraukšanas pirms turpmākās ātruma palielināšanas.

Pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg maksimālais infūzijas ātrums jā saglabā 0,25 mg/min (15 mg/h).



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Fabrazyme 5 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

*Agalsidasum beta*

#### Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Fabrazyme un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Fabrazyme lietošanas
3. Kā lietot Fabrazyme
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Fabrazyme
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Fabrazyme un kādam nolūkam to lieto

Fabrazyme satur aktīvo vielu bēta agalazīdāzi un to izmanto enzīmu aizstājterapijai pacientiem, kuriem ir diagnosticēta Fabrī slimība, kam raksturīga enzīma  $\alpha$ -galaktozidāzes pazemināta aktivitāte vai tās trūkums. Ja jūs slimojat ar Fabrī slimību, taukviela, ko dēvē par globotriaozilkeramīdu (GL-3), netiek izvadīta no organisma šūnām un sāk uzkrāties orgānu asinsvadu sienās.

Fabrazyme ir paredzēts ilgstošai enzīmu aizstājterapijai pacientiem, kuriem ir diagnosticēta Fabrī slimība.

Fabrazyme ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem no 8 gadu vecuma.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Fabrazyme lietošanas

##### Nelietojiet Fabrazyme šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret bēta agalazīdāzi vai pret jebkuru citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

##### Bīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Fabrazyme lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja tiek ārstēts ar Fabrazyme, Jums var rasties ar infūziju saistītas reakcijas. Ar infūziju saistīta reakcija ir jebkura blakusparādība, kas rodas tieši infūzijas laikā vai līdz tās pašas dienas beigām (skatīt 4. punktu). Ja Jums rodas šāda reakcija, par to **nekavējoties jāpaziņo ārstam**. Iespējams, ka Jums būs jālieto papildu zāles, lai novērstu šādu reakciju rašanos.

##### Bērni un pusaudži

Nav veikti klīniski pētījumi ar bērniem vecumā no 0 līdz 4 gadiem. Fabrazyme lietošanas riski un ieguvumi bērniem vecumā no 5 līdz 7 gadiem nav vēl noteikti, un tāpēc šai vecuma grupai nevar ieteikt devas.

### **Citas zāles un Fabrazyme**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat zāles, kas satur hlorohīnu, amiodaronu, benohīnu vai gentamicīnu.

Teorētiski pastāv risks, ka varētu pazemināties bēta agalzidāzes aktivitāte.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Fabrazyme nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Pieredzes par Fabrazyme lietošanu grūtniecēm nav. Fabrazyme var nokļūt mātes pienā. Fabrazyme lietošana bērna barošanas ar krūti laikā nav ieteicama. Pētījumi, lai noteiktu Fabrazyme ietekmi uz fertilitāti, nav veikti.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, domājiet, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja Jums rodas reibonis, miegainība, vertigo vai ģibonis Fabrazyme lietošanas laikā vai neilgi pēc tam (skatīt 4. punktu). Vispirms aprunājieties ar savu ārstu.

### **Fabrazyme satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Fabrazyme**

Fabrazyme ievada pilienu veidā vēnā (intravenoza infūzija). To piegādā kā pulveri, kuru pirms ievadīšanas sajauc ar sterilu ūdeni (skatīt medicīnas un veselības aprūpes speciālistiem paredzēto informāciju šīs instrukcijas beigās).

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Fabrazyme jālieto tikai tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir zināšanas par Fabrī slimības ārstēšanu. Ārsts var Jums ieteikt lietot zāles mājas apstākļos, ja atbildīsiet noteiktiem kritērijiem. Ja vēlaties lietot zāles mājas apstākļos, konsultējieties ar savu ārstu.

Ieteicamā Fabrazyme deva pieaugušajiem ir 1 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi 2 nedēļās. Pacientiem ar nieru slimību deva nav jāmaina.

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

Ieteicamā Fabrazyme deva bērniem un pusaudžiem vecumā no 8 līdz 16 gadiem ir 1 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi 2 nedēļās. Pacientiem ar nieru slimību deva nav jāmaina.

### **Ja esat lietojis Fabrazyme vairāk nekā noteikts**

Devas, kas nepārsniedz 3 mg/kg ķermeņa masas, uzskatāmas par drošām.

### **Ja esat aizmirsis lietot Fabrazyme**

Ja esat izlaidis Fabrazyme infūziju, sazinieties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Klīniskajos pētījumos blakusparādības galvenokārt tika novērotas zāļu ievadīšanas laikā vai īsi pēc tam (“ar infūziju saistītas reakcijas”). Dažiem pacientiem ziņots par smagām dzīvībai bīstamām

alerģiskām reakcijām (“anafilaktoīdas reakcijas”). Ja Jums rodas smagas blakusparādības, **nekavējoties ziņojiet par to ārstam.**

Ļoti bieži simptomi (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) ietver drebuļus, drudzi, aukstuma sajūtu, sliktu dūšu, vemšanu, galvassāpes un tādas patoloģiskus ādas jutības traucējumus kā ādas dedzināšanas sajūta vai tirpšana. Ārsts var izlemt samazināt infūzijas ātrumu vai parakstīt papildu zāles, lai novērstu šādu reakciju rašanos.

Citu blakusparādību uzskaitījums

Biežas (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- |                                 |                                  |                           |
|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| • sāpes krūškurvī               | • miegainība                     | • nogurums                |
| • elpošanas grūtības            | • paātrināta sirdsdarbība        | • pietvīkums              |
| • bālums                        | • sāpes vēderā                   | • sāpes                   |
| • nieze                         | • muguras sāpes                  | • spiediena sajūta kaklā  |
| • izmainīta asaru sekrēcija     | • izsitumi                       | • reibonis                |
| • vājuma sajūta                 | • palēnināta sirdsdarbība        | • sirdsklauves            |
| • troksnis ausīs                | • letargija                      | • samazināta sāpju jutība |
| • aizlikts deguns               | • ģībonis                        | • dedzināšanas sajūta     |
| • caureja                       | • klepus                         | • sēkšana                 |
| • apsārtums                     | • diskomforta sajūta vēderā      | • nātrene                 |
| • muskuļu sāpes                 | • sejas pietūkums                | • sāpes ekstremitātēs     |
| • paaugstināts asinsspiediens   | • locītavu sāpes                 | • nazofaringīts           |
| • pēkšņa sejas vai rīkles tūska | • pazemināts asinsspiediens      | • karstuma viļņi          |
| • ekstremitāšu tūska            | • diskomforts krūškurvī          | • karstuma sajūta         |
| • reibonis                      | • sejas tūska                    | • hipertermija            |
| • diskomforts kuņģa apvidū      | • pastiprinās elpošanas grūtības | • samazināta mutes jutība |
| • muskuļu spazmas               | • muskuļu sasprindzinājums       | • skeleta-muskuļu stīvums |

Retākas (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- |                               |                          |  |
|-------------------------------|--------------------------|--|
| • trīce                       | • acu nieze              | • lēna sirdsdarbība vadīšanas traucējumu dēļ         |
| • piesarkušas acis            | • ausu pietūkums         | • paaugstināta jutība pret sāpēm                     |
| • ausu sāpes                  | • bronhu spazmas         | • augšējo elpceļu nosprostošanās                     |
| • kakla sāpes                 | • deguna tecēšana        | • sarkani izsitumi                                   |
| • paātrināta elpošana         | • dedzināšana kuņģī      | • purpura krāsas plankumi uz ādas                    |
| • niezoši izsitumi            | • diskomforta sajūta ādā | • ekstremitāšu vēsums                                |
| • aukstuma un karstuma sajūta | • skeleta-muskuļu sāpes  | • trombi (asins recekļa veidošanās) injekcijas vietā |
| • rīšanas grūtības            | • iesnas                 | • ādas krāsas maiņa                                  |
| • sāpes infūzijas vietā       | • gripai līdzīga slimība | • tūska  |
| • reakcijas infūzijas vietā   | • savārgums              |  |

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- |   |                             |
|---|-----------------------------|
| • samazināta skābekļa koncentrācijas asinīs | • smags asinsvadu iekaisums |
|---|-----------------------------|

Dažiem pacientiem, kurus sākotnēji ārstēja ar ieteicamo devu un kuriem pēc tam ilgstoši lietoja samazinātu devu, par dažiem Fabrī slimības simptomiem ziņots biežāk.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Fabrazyme**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

### Neatvērti flakoni

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

### Sagatavoti un atšķaidīti šķīdumi

Sagatavoto šķīdumu nedrīkst uzglabāt, un tas uzreiz jāatšķaida. Atšķaidīto šķīdumu drīkst uzglabāt 24 stundas 2 °C - 8 °C temperatūrā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Fabrazyme satur**

- Aktīvā viela ir bēta agalazīdāze; viens flakons satur 5 mg. Pēc sagatavošanas katrs flakons satur 5 mg bēta agalazīdāzes vienā mililitrā.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - mannīts (E421),
  - nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (E339),
  - nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (E339).

### **Fabrazyme ārējais izskats un iepakojums**

Fabrazyme ir balts vai gandrīz balts pulveris. Pēc sagatavošanas tas ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums bez piemaisījumiem. Sagatavotais šķīdums ir jāatšķaida tālāk.

Iepakojuma lielumi: kartona iepakojumi pa 1, 5 vai 10 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Sanofi B.V., Paasheувelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nīderlande

#### **Ražošanas licences īpašnieks, kas atbildīgs par sērijas izlaidi**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

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

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

**Eesti**  
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-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

**Slovenija**  
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

## Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

### Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

### Norādījumi par lietošanu – sagatavošana, atšķaidīšana un ievadīšana

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai jā sagatavo ar ūdeni injekcijām, jāatšķaida ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām un tad jāievada intravenozas infūzijas veidā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par to uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs. Sagatavoto šķīdumu nedrīkst uzglabāt, un tas nekavējoties jāatšķaida; tikai atšķaidītu šķīdumu drīkst uzglabāt 2 °C - 8 °C temperatūrā.

### Jāievēro aseptiska tehnika

1. Pamatojoties uz konkrētā pacienta svaru, jānosaka šķīduma sagatavošanai nepieciešamais flakonu skaits, un vajadzīgie flakoni jāizņem no ledusskapja, lai ļautu tiem sasniegt istabas temperatūru (apmēram 30 minūtes). Katrs Fabrazyme flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

### Sagatavošana

2. Katrs Fabrazyme 5 mg flakons jā sagatavo ar 1,1 ml ūdens injekcijām. Jāizvairās vērst spēcīgu ūdens triecienu pret pulveri vai radīt putošanos. To panāk, ūdeni injekcijām lēni pilinot uz flakona iekšpusi, lai pilieni nenonāktu tieši uz liofilizāta. Katrs flakons viegli jāgroza un jāpieliec. Flakonu nedrīkst apgriezt otrādi, virpināt vai kratīt.
3. Sagatavotais šķīdums satur 5 mg bēta agalzidāzes vienā mililitrā, un izskatās kā caurspīdīgs bezkrāsains šķīdums. Sagatavotā šķīduma pH ir apmēram 7,0. Pirms turpmākās atšķaidīšanas sagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav vielas daļiņu un nav mainījusies krāsa. Nedrīkst lietot šķīdumu, kurā var redzēt vielas daļiņas vai kuram ir mainījusies krāsa.
4. Lai līdz minimumam samazinātu proteīnu daļiņu veidošanos laika gaitā, pēc šķīduma sagatavošanas flakonus ieteicams uzreiz atšķaidīt.
5. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## Atšķaidīšana

6. Pirms pacienta devai nepieciešamā sagatavotā Fabrazyme tilpuma pievienošanas, no infūzijas maisa ieteicams atvilkt atbilstošu 0,9% nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu.
7. Lai samazinātu gaisa/šķidrums saskares virsmas laukumu, no infūzijas maisa jāizvada gaiss.
8. No katra flakona lēni jāatvelk 1,0 ml (līdzvērtīgi 5 mg) sagatavotā šķīduma līdz kopējam tilpumam, kas vajadzīgs pacientam nepieciešamajai devai. Nedrīkst lietot filtrējošas adatas un jāizvairās no šķīduma putošanās.
9. Sagatavotais šķīdums lēni jāinjicē tieši 0,9% nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām (bet ne atlikušajā gaisa telpā) līdz gala koncentrācijai robežās no 0,05 mg/ml līdz 0,7 mg/ml. Kopējais 0,9% nātrija hlorīda šķīduma infūzijām tilpums (no 50 līdz 500 ml) jānosaka, pamatojoties uz individuālo devu. Ja deva ir mazāka nekā 35 mg, jālieto vismaz 50 ml, devām no 35 līdz 70 mg jālieto vismaz 100 ml, devām no 70 līdz 100 mg jālieto vismaz 250 ml, un devām virs 100 mg jālieto tikai 500 ml šķīduma. Lai samaisītu atšķaidīto šķīdumu, infūzijas maisu lēni jāapgriež vai viegli jāpaspauda. Infūzijas maisu nedrīkst kratīt vai pārmērīgi maisīt.

## Ievadīšana

10. Lai aizvāktu visas proteīnu daļiņas, atšķaidīto šķīdumu ir ieteicams ievadīt caur ievades sistēmā integrētu 0,2 µm filtru ar zemu proteīnu piesaistes spēju, kas nerada nekādus bēta agalzidāzes aktivitātes zudumus. Sākotnējam i.v. infūzijas ātrumam nevajadzētu būt lielākam par 0,25 mg/min (15 mg/h). Infūzijas ātrumu var samazināt ar infūziju saistīto reakciju (ISR) rašanās gadījumā.

Pēc tam, kad pacienta infūziju panesamība ir labi noteikta, infūzijas ātrumu var pakāpeniski palielināt pa 0,05 līdz 0,083 mg/min (palielinājums no 3 līdz 5 mg/h) ar katru turpmāko infūziju. Klīniskajos pētījumos klasiskajiem pacientiem infūzijas ātrums tika pakāpeniski palielināts, lai sasniegtu minimālo ilgumu 2 stundas. Tas tika sasniegts pēc 8 sākotnējām infūzijām ar ātrumu 0,25 mg/min (15 mg/h) bez jebkādam ISR, infūzijas ātruma izmaiņām vai infūzijas pārtraukšanas. Pacientiem, kuriem pēdējo 10 infūziju laikā nebija jaunu ISR vai nebija ziņots par būtiskām blakusparādībām pēdējo 5 infūziju laikā, tika atļauts turpmāk samazināt infūzijas laiku līdz 1,5 stundām. Katrs ātruma palielinājums par 0,083 mg/min (~5 mg/h) tika saglabāts 3 secīgām infūzijām bez jebkādam jaunām ISR, infūzijas ātruma izmaiņām vai infūzijas pārtraukšanas pirms turpmākās ātruma palielināšanas.

Pacientiem ar ķermeņa masu < 30 kg maksimālais infūzijas ātrums jā saglabā 0,25 mg/min (15 mg/h).