

ANNESS 1

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Fabrazyme 35 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Fabrazyme 5 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Fabrazyme 35 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett ta' Fabrazyme fih valur nominali ta' 35 mg ta' agalsidase beta. Wara r-rikostituzzjoni b'7.2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet, kull kunjett ta' Fabrazyme ikun fih 5 mg/ml (35 mg/7 ml) ta' agalsidase beta. Is-soluzzjoni rikostitwita trid tkun dilwita aktar (ara sezzjoni 6.6).

Fabrazyme 5 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett ta' Fabrazyme fih valur nominali ta' 5 mg ta' agalsidase beta. Wara r-rikostituzzjoni b'1.1 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet, kull kunjett ta' Fabrazyme ikun fih 5 mg/ml ta' agalsidase beta. Is-soluzzjoni rikostitwita trid tkun dilwita aktar (ara sezzjoni 6.6).

Agalsidase beta hi forma rikombinanti ta' l- α -galactosidase A umana li hu magħmul mit-teknoloġija tad-DNA rikombinanti mit-trobbija ta' ċelluli mammiferi ta' l-Ovarji tal-Ħamster Ċiniż (CHO). Is-sekwenza ta' l-aċidi amini tal-forma rikombinanti, flimkien mas-sekwenza tan-nukleotidi li tiddeċifra, huma identiċi għall-forma naturali ta' l- α -galactosidase A.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Trab jew lajofilizat abjad għal off-white.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Fabrazyme jintuża għal terapija ta' sostituzzjoni ta' enzimi fuq perijodu ta' żmien twil f'pazjenti li għandhom djanjosi konfermati għal marda Fabry (nuqqas ta' α -galactosidase A).

Fabrazyme hu indikat għall-uzu fl-adulti, tfal u adolexxenti li għandhom 8 snin jew iżjed.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Fabrazyme għandha tkun f'idejn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti li jbatu mill-marda Fabry jew mard ieħor metaboliku li jintired.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Fabrazyme hi 1 mg/kg tal-piż tal-ġisem li tingħata darba kull hmistax bħala infużjoni minn ġol-vina.

L-infużjoni ta' Fabrazyme id-dar tista' tiġi kkunsidrata għal pazjenti li jkun qad jittolleraw l-infużjonijiet tagħhom tajjeb. Id-deċiżjoni li l-pazjent jaqleb għal infużjoni d-dar għandha ssir wara

evalwazzjoni u rakkomandazzjoni mit-tabib li jkun qed jikkura l-pazjent. Pazjenti li jkollhom avvenimenti avversi waqt l-infuzjoni d-dar iridu **jwaqqfu l-proċess tal-infuzjoni** immedjatement u jfittxu l-attenzjoni ta' professjonista fil-qasam tal-kura tas-saħħa. Infużjonijiet sussegwenti jista' jkollhom jingħataw fi klinika. Id-doża u r-rata ta' infużjoni għandhom jibqgħu kostanti waqt li l-pazjent ikun id-dar, u m'għandhomx jinbidlu mingħajr is-superviżjoni ta' professjonista fil-qasam tal-kura tas-saħħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

M'hemm bżonn l-ebda tibdil tad-doża għall-pazjenti li jsufri minn insuffiċjenza tal-kliwi.

Indeboliment epatiku

Ma saru l-ebda studji fuq pazjenti li jsufri minn insuffiċjenza epatika.

Anzjani

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Fabrazyme f'pazjenti akbar minn 65 sena ma ġewx stabbiliti u l-ebda reġim tad-doża ma jista' jkun rakkomandat fil-preżent għal dawn il-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Fabrazyme fit-tfal ta' età bejn 0 sa 7 snin għadhom ma ġewx stabbiliti. It-tagħrif disponibbli bħalissa huwa deskritt fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni ta' pożoloġija fit-tfal ta' età bejn 5 sa 7 snin. M'hemm ebda tagħrif disponibbli fit-tfal ta' età minn 0 sa 4 snin. L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ għal tfal bejn 8-16-il sena.

Għal pazjenti li jiżnu < 30 kg, ir-rata massima ta' infużjoni għandha tibqa' ta' 0.25 mg/min (15 mg/sieġha).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Fabrazyme għandu jingħata bħala infużjoni minn ġol-vini (IV).

Ir-rata tal-bidu tal-infuzjoni (IV) m'għandhiex tkun ta' aktar minn 0.25 mg/min (15 mg/sieġha). Ir-rata tal-infuzjoni tista' titnaqqas f'każ ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infuzjoni.

Wara li tkun stabbilita sew it-toleranza tal-pazjent, ir-rata tal-infuzjoni tista' tiżdied b'żidiet ta' 0.05 sa 0.083 mg/min (żidiet ta' 3 sa 5 mg/hr) ma' kull infużjoni sussegwenti. F'provi kliniċi f'pazjenti klassiċi, ir-rata tal-infuzjoni żdiedet ftit ftit sabiex laħqet tul minimu ta' sagħtejn. Din inkisbet wara l-ewwel 8 infużjonijiet b'0.25 mg/min (15 mg/sieġha), mingħajr ebda IARs, bidla fir-rata tal-infuzjoni, jew interruzzjoni tal-infuzjoni. Aktar tnaqqis fil-ħin tal-infuzjoni għal 1.5 sigħat ingħata għal pazjenti mingħajr ebda IARs godda waqt l-aħħar 10 infużjonijiet jew avvenimenti avversi serji rrapportati waqt l-aħħar 5 infużjonijiet. Kull zieda fir-rata ta' 0.083 mg/min (~5 mg/sieġha) inżammet għal 3 infużjonijiet konsekuttivi, mingħajr ebda IARs godda, bidla fir-rata tal-infuzjoni jew interruzzjoni fl-infuzjoni, qabel żidiet sussegwenti fir-rata.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva li tista' tikkawża l-mewt (reazzjoni anafilattika) għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati f'sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Immunogenicità

Peress li agalsidase beta (r-hαGAL) hi proteina rikombinanti, hu mistenni li jiġu żviluppati antikorpi ta' l-IgG f'pazjenti bi ftit jew xejn attività ta' l-enzimi residwali. Il-maġġoranza ta' pazjenti żviluppaw l-antikorpi IgG għal r-hαGAL, ġeneralment fi żmien 3 xhur mill-ewwel infużjoni b'Fabrazyme. Maż-żmien, il-biċċa l-kbira ta' pazjenti seropożittivi fil-provi kliniċi wrew jew xejra l-isfel fit-titri (fuq bażi ta' tnaqqis ta' ≥ 4 darbiet fit-titru mill-kejl l-aktar għoli sa l-aħħar kejl) (40% tal-pazjenti), ittollerizzaw (l-ebda antikorpi intraċċati kkonfermati permezz ta' 2 assaġġi ta' radjuimmunoprecipitazzjoni (RIP) konsekuttivi) (14% tal-pazjenti) jew urew livellar (35% tal-pazjenti).

Reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni

Pazjenti b'antikorpi għal r-hαGA għandhom potenzjal oġġla li jkollhom reazzjonijiet assoċjati ma' l-infużjoni (IAR), li huma mfissra bħala kull każ avvers relatat li jsehh fil-jum ta' l-infużjoni. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu trattati b'kawtela meta jiġu mogħtija agalsidase beta mill-ġdid (ara sezzjoni 4.8). L-istat ta' l-antikorpi għandu jiġi monitorat regolarment.

Fil-provi kliniċi, sebgħa u sittin fil-mija (67%) tal-pazjenti kellhom ta' l-anqas reazzjoni waħda assoċjata ma' l-infużjoni (ara sezzjoni 4.8). Il-frekwenza ta' l-IAR naqset maż-żmien. Pazjenti li kellhom reazzjonijiet relatati ma' l-infużjoni ħfief jew moderati, meta kienu trattati b'agalsidase beta waqt provi kliniċi issoktaw bit-terapija wara tnaqqis fir-rata ta' l-infużjoni (~0.15 mg/min; 10 mg/siegħa) u/jew trattament minn qabel b'antistamini, paracetamol, ibuprofen u/jew kortikosteroidi.

Sensittività eċċessiva

Bħal kwalunkwe prodott mediċinali tal-proteina li jingħata minn ġol-vina, jista' jkun hemm reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ta' tip allergiku.

Għadd żgħir ta' pazjenti kellhom reazzjonijiet sugġestivi ta' sensittività eċċessiva immedjata (Tip I). Jekk ikun hemm reazzjonijiet qawwija tat-tip allergiku jew reazzjonijiet qawwija tat-tip anafilattiku, wiehed għandu jara jekk għandux iwwaqqaf immedjatament Fabrazyme u jagħti kura kif jixraq. L-istandards mediċi attwali f'każ ta' emerġenza għandhom ikunu mharsa. Bi sfida kawta Fabrazyme ngħata mill-ġdid lil kull wiehed mis-sitt pazjenti li kienu rriżultaw pożittiv għall-antikorpi IgE jew kellhom test pożittiv fuq il-ġilda għal Fabrazyme fi prova klinika. F'din il-prova, l-ġoti inizjali mill-ġdid kien f'doża baxxa u f'rata ta' infużjoni aktar baxxa ($\frac{1}{2}$ id-doża terpaewtika f' $\frac{1}{2}$ tar-rata standard rakkomandata) Ladarba pazjent jittolera l-infużjoni, id-doża tista' tiżdied biex tilhaq id-doża terapewtika ta' 1 mg/kg u r-rata ta' l-infużjoni tista' tiżdied b'titrazzjoni li toġġla ftit ftit, skont kif jiġi tollerat.

Pazjenti b'mard avanzat tal-kliewi

L-effett tal-kura b'Fabrazyme fuq il-kliewi għandu mnejn ikun limitat f'pazjenti li jsofru minn mard avanzat tal-kliewi.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri tista' tgħid prattikament 'mingħajr sodium'.

Traċċabilità

Sabiex titjib it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mediċinali li ngħata għandhom jitnizzlu b'mod ċar.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-effett li jista' jkun hemm meta jingħataw mediċini oħra u dwar metabolizmu *in vitro*. Meta wieħed iqies il-metabolizmu tiegħu, mhux probabbli li jista' ikun hemm interazzjonijiet permezz taċ-ċitokromju P450 bejn l-agalsidase beta u mediċini oħra.

Fabrazyme m'għandux jingħata flimkien ma' chloroquine, amiodarone, benoquin jew gentamycin għax hemm il-ħsieb li dawn is-sustanzi jistgħu jimpedixxu l-attività intra-ċellulari ta' α -galactosidase A.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' agalsidase beta waqt it-tqala.

Studji fuq annimali ma urewx li hemm effetti diretti jew indiretti li jagħmlu ħsara fir-rigward tat-tossicità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura prekawzjonarja, ikun aħjar jekk jiġi evitat l-użu ta' Fabrazyme waqt it-tqala.

Treddigh

Agalsidase beta jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effett ta' agalsidase beta fuq trabi tat-twelid/trabi mhuwiex magħruf. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk għandux jitwaqqaf it-treddigh jew twaqqaf/tastjeni mit-terapija ta' Fabrazyme waqt li tiegħu kont tal-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Ma saru l-ebda studji biex jitqiesu l-effetti ħżiena li jista' jkollu Fabrazyme fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fabrazyme jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. fil-jum meta jingħata Fabrazyme, għax jistgħu jseħħu sturdament, nġhas, mejt u sinkope (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Billi agalsidase beta (r- α GAL) hu proteina rikombinanti, l-iżvilupp ta' antikorpi għal IgG hu mistenni f'pazjenti bi ftit jew bla ebda attività residwa ta' enzimi. Pazjenti b'antikorpi għal r- α GAL għandhom potenzjal akbar li jkollhom reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni (IARs). Reazzjonijiet li jissuġġerixxu sensittività eċċessiva immedjata (Tip I) ġew irrappurtati f'numru żgħir ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi komuni ħafna kienu jinkludu tertir ta' bard, deni, thoss il-bard, nawseja, rimettar, uġiġħ ta' ras u parestesija. Seba' u sittin fil-mija (67%) tal-pazjenti kellhom mill-inqas reazzjoni waħda assoċjata mal-infużjoni. Reazzjonijiet anafilattojdi ġew irrappurtati fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rapportati minn provi b'total ta' 168 pazjent (154 raġel u 14-il mara) ittrattati b'Fabrazyne li ngħataw doża ta' 1 mg/kg kull ġimagħtejn għal minimu ta' infużjoni waħda sa massimu ta' 5 snin huma elenkati skont is-Sistema tal-Klassifika ta' l-Organu u frekwenza (komuni ħafna $\geq 1/10$; komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$ u mhux komuni $\geq 1/1000$ sa $< 1/100$) fit-tabella t'hawn taħt. L-okkorrenza ta' reazzjoni avversa f'xi pazjent hi mfissra bħala mhix komuni fid-dawl ta' l-għadd relativament żgħir ta' pazjenti trattati. Ir-reazzjonijiet avversi li ġew rapportati biss waqt il-perijodu ta' Wara t-Tqegħid fis-Suq ġew inklużi wkoll fit-tabella t'hawn isfel fil-kategorija ta' frekwenzi ta' "mhux magħrufa" (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). Ir-reazzjonijiet avversi kienu fil-maġġoranza tagħhom ħfief jew moderati fil-qawwa tagħhom.

Inċidenza ta' reazzjonijiet avversi bi trattament b'Fabrazyme

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		nasofaringite	rinite	
Disturbi fis-sistema immuni				reazzjoni anafilattojdi
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras, paraestesija	sturdament, ħedla, ipoestesja, sensazzjoni ta' ħruq, letargija, sinkope.	iperestesja, roġħda	
Disturbi fl-ġhajnejn	---	żieda fid-dmugħ	ħakk fl-ġhajnejn, iperemja okulari	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	---	tinnite, vertiġini	nefha awrikulari, uġiġħ fil-widnejn	
Disturbi fil-qalb	---	takikardja, palpitazzjonijiet, bradikardja	sinus bradikarja	
Disturbi vaskulari	---	fwawar, pressjoni għolja, sfuriġja, pressjoni baxxa, fwawar shan	kesħa periferali	---
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	---	dispnea, kongestjoni fl-imnieħer, griżmejn issikkati, tharħir, sogħla, dispnea mħarxa	bronkospazmu, uġiġħ faringolaringejali, rinorreġja, takipneġja, kongestjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	ipoksja
Disturbi gastro-intestinali	dardir, remettar	uġiġħ addominali, uġiġħ addominali n-naħa ta' fuq, skonfort addominali, skumdata fl-istonku, ipoestesja orali, dijarea	dispepsja, disfagġja	---
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	---	ħakk, urtikarja, raxx, eritema, ħakk ġeneralizzat, edema anġjonewrotika, wiċċ minfuħ, raxx makulo-papulari	livedo reticularis, raxx eritematosi, ħakk tar-raxx, tibdil tal-kulur tal-ġilda, skonfort fuq il-ġilda.	vaskulite lewkoċitoklastika
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	---	uġiġħ fl-estremataġiet, uġiġħ fl-ġħadam, uġiġħ fid-dahar,	uġiġħ muskoluskeletrku	---

		spazmi muskolari, artralġja, tagħfis fil-muskoli, ebusija muskolu-skelettriku		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	sirdat, deni, thoss il-bard	gheja, skonfort fis-sider, thoss is-shana, edema periferali, uġigh, astenja, uġigh fis-sider, edema tal-wiċċ, ipertemja	thoss is-shana u l-bard, mard bħal ta' l-influwenza, uġigh fis-sit ta' l-infuzjoni, trombozi fis-sit ta' l-injezzjoni, thossok ma tiflahx, edema	---
Investigazzjonijiet				is-saturazzjoni tal-ossiġenu mnaqqsa
Għall-iskop ta' din it-tabella, $\geq 1\%$ hu mfisser bħala reazzjonijiet li sehhew f'2 pazjenti jew aktar. Terminoloġija tar-reazzjonijiet avversi hi bażata fuq id-Dizzjunarju Mediku għal Attivitàjiet Regolatorji (MedDRA)				

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni

Reazzjonijiet assoċjati ma' l-infużjoni kienu jikkonsistu ta' spiss minn deni u sirdat. Sintomi addizzjonali kienu jinkludu dispnea hafifa jew moderata, ipoksja (saturazzjoni tal-ossiġenu mnaqqsa), griżmejn issikkati, skonfort fis-sider, fwawar, ħakk, urtikarja, edema tal-wiċċ, edema anġjonewrotika, rinite, bronkospażmu, takipneja, tharhir, pressjoni għolja, pressjoni baxxa, takikardja, palpitazzjonijiet, uġigh addominali, nawsja, rimettar, uġigh relatat ma' l-infużjoni li jinkludi uġigh fl-estremityajiet, uġigh fl-għadam u uġigh ta' ras.

Reazzjonijiet assoċjati ma' l-infużjoni kienu mmanigġati bi tnaqqis fir-rata ta' l-infużjoni flimkien ma' l-għoti ta' prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux sterojdi, antistamini u/jew kortikosteroidi. Sebgha u sittin fil-mija (67%) tal-pazjenti kellhom ta' lanqas reazzjoni wahda assoċjata ma' l-infużjoni. Il-frekwenza ta' dawn ir-reazzjonijiet naqset maż-żmien. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu attribwiti mal-formazzjoni ta' l-antikorpi IgG u/jew attivazzjoni komplimentari. F'għadd limitat ta' pazjenti intwera li kien hemm antikorpi IgE (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Informazzjoni ristretta minn provi kliniċi tissuggerixxi li l-profil tas-sigurtà tat-trattament b'Fabrazyme f'pazjenti pedjatriċi b'etajiet minn 5-7 snin, ittrattati jew b'0.5 mg/kg kull ġimagħtejn jew 1.0 mg/kg kull 4 ġimgħat kien simili għal dak ta' pazjenti (li għandhom 'il fuq minn 7 snin) ittrattati b'1.0 mg/kg kull ġimagħtejn

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji kliniċi doži sa 3 mg/kg piż tal-ġisem kienu użati.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tal-apparat alimentari u tal-metabolizmu, enzimi.
Kodiċi ATC: A16AB04.

Il-marda ta' Fabry

Il-marda Fabry hi marda eteroġena li tintiret u marda multisistematika progressiva, li taffettwa kemm l-irġiel u n-nisa. Hija karatterizzata minn nuqqas ta' l- α -galactosidase. Tnaqqis jew l-assenza ta' l-attività α -galactosidase tirriżulta fil-presenza ta' konċentrazzjonijiet għoljin fil-plażma ta' GL-3 u l-forma solubbli assoċjat miegħu lyso-GL-3 u fl-akkumulazzjoni ta' GL-3 fil-lysosomes ta' ħafna tipi ta' ċelluli inklużi ċelluli endotiljali u ċelluli parenkimali, li fl-aħħar mill-aħħar twassal għal deterjorazzjonijiet kliniċi li jistgħu ikunu ta' periklu għal ħajja bħala riżultat ta' komplikazzjonijiet renali, kardijaċi u ċerebrovaskulari.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Terapija ta' sostituzzjoni ta' l-enżima issir biex jerga' jintlaħaq il-livell ta' attività enzimatika li jkun biżżejjed biex ineħhi s-subtrat akkumulat fit-tessuti ta' l-organi; b'hekk jiġi evitat, stabilizzat jew irriversjat it-tnaqqis progressiv tal-funzjoni ta' dawn l-organi qabel ma ssir ħsara rriversibbli.

Wara l-infużjoni minn ġol-vina, agalsidase beta malajr jitneħħa miċ-ċirkolazzjoni u jiġi assorbit miċ-ċelluli vaskulari endotiljali u ċelluli parenkimali f'liżożomi, x'aktarx permezz ta' mannose-6 phosphate, mannose u riċetturi ta' asialoglycoprotein

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Fabrazyme ġew evalwati f'żewġ studji fuq it-tfal, studju wiehed fuq id-doži, żewġ studji double-blind ikkontrollati bi placebo, u studju wiehed ta' estensjoni open label li sar bi pazjenti kemm irġiel kif ukoll nisa u letteratura xjentifika ppubblikata.

Fl-istudju dwar id-doži, l-effetti ta' 0.3, 1.0 u 3.0 mg/kg darba kull ġimagħtejn u 1.0 u 3.0 mg/kg darba kull jumejn kienu evalwati. Kien hemm tnaqqis sinifikanti ta' GL-3 fil-kliewi, qalb, ġilda u plazma fid-doži kollha. Ir-rata ta' tneħħija ta' GL-3 fil-plażma kienet tiddependi mid-doża imma kienet inqas konsistenti meta d-doża kienet 0.3 mg/kg. Barra minn hekk, ir-reazzjonijiet relatati ma' l-infużjoni kienu dipendenti mid-doża.

Fl-ewwel prova klinika kkontrollata bi placebo ta' 58 pazjent Fabry b'fenotip klassiku (56 raġel u 2 nisa), Fabrazyme kien effettiv fit-tneħħija ta' GL-3 mill-endotilju vaskulari tal-kilwa wara 20 ġimgħa ta' kura. Din ir-rata ta' tneħħija ntlahqet f'69% (20/29) tal-pazjenti trattati b'Fabrazyme, imma fl-ebda pazjent li nġhata l-placebo ($p < 0.001$). Dan ir-riżultat kien sostnut aktar bi tnaqqis statistikament sinifikanti fl-ammont ta' GL-3 fil-kliewi, il-qalb u l-ġilda kif ukoll fl-organi individwali ta' pazjenti li nġhataw agalsidase beta meta mqabbla ma' pazjenti li nġhataw il-placebo ($p < 0.001$). Tneħħija sostnuta ta' GL-3 mill-endotilju vaskulari tal-kliewi bi trattament b'agalsidase beta kien appoġġjat aktar fl-estensjoni open label ta' din il-prova. Dan intlaħaq f'47 mid-49 pazjent (96%) b'informazzjoni disponibbli fis-6 xahar, u fi 8 mit-8 pazjenti (100%) b'informazzjoni disponibbli fl-aħħar ta' l-istudju (sa total ta' 5 snin ta' trattament). It-tneħħija ta' GL-3 kien milhuq

ukoll f'diversi tipi ta' ċelloli oħra mill-kliewi. Livelli ta' GL-3 fil-plażma innormalizzaw malajr bi trattament u baqghu normali matul il- 5 snin.

Il-funzjoni renali, kif imkejjel bir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari u kreatinin fis-serum, kif ukoll proteinurja baqghu stabbli fil-maġġoranza tal-pazjenti. Madankollu l-effett ta' trattament b'Fabrazyme fuq il-funzjoni tal-kliewi kien ristrett f'xi pazjenti li kellhom mard tal-kliewi avvanzat.

Għalkemm ma sar ebda studju speċifiku biex jassessja l-effett fuq is-sinjali u sintomi newroloġiċi, ir-riżultati jindikaw ukoll li pazjenti jista' jkollhom uġiġh mnaqqas u kwalità ta' hajja mtejbja permezz ta' trattament ta' sostituzzjoni ta' l-enżimi.

Sar studju double-blind ieħor, bi placebo użati bħala kontrolli, fuq 82 pazjent Fabry b'fenotip klassiku (72 raġel u 10 nisa) biex jistabilixxi jekk Farbrazyme jnaqqasx ir-rata ta' mard renali, kardijaku jew ċerebrovaskulari jew mewt. Ir-rata ta' każijiet kliniċi kien sostanzjalment inqas fost pazjenti trattati b' Fabrazyme meta mqabbel ma' pazjenti trattati bi placebo (tnaqqis fir-riskju = 53% maħsuba biex jittrattaw popolazzjoni ($p=0.0577$); tnaqqis fir-riskju = 61% skont popolazzjoni ta' protokoll ($p=0.0341$)). Dan ir-riżultat kien konsistenti għal każijiet renali, kardijaċi u ċerebrovaskulari.

Żewġ studji kbar t'osservazzjoni segwu grupp ta' pazjenti ($n=89$ sa 105) li nżammu fuq doża standard ta' Fabrazyme (1.0 mg/kg kull ġimagħtejn) jew ngħataw doża mnaqqsa ta' Fabrazyme (0.3 - 0.5 mg/kg kull ġimagħtejn) segwit minn bidla għal agalsidase alfa (0.2 mg/kg kull ġimagħtejn) jew inqalbu direttament għal agalsidase alfa (0.2 mg/kg kull ġimagħtejn). Minhabba d-disinn osservazzjonali u multiċentriku ta' dawn l-istudji bbażati f'ambjent tar-realtà tal-hajja, hemm fatturi ta' disturb li jaffettwaw l-interpretazzjoni tar-riżultati, li jinkludu s-selezzjoni tal-pazjenti u l-assenjazzjoni ta' gruppi ta' trattament u l-parametri disponibbli bejn iċ-ċentri maż-żmien. Minhabba r-rarità tal-marda ta' Fabry, il-popolazzjonijiet taħt studju tal-istudji osservazzjonali kkoinċiedu f'xi okkażżjonijiet u l-gruppi ta' trattament fl-istudji rispettivi kienu żgħar. Barra minn hekk, il-parti l-kbira tal-pazjenti b'mard aktar sever, speċjalment irġiel, baqghu fuq id-doża standard ta' Fabrazyme, waqt li bidla fit-trattament seħhet aktar frekwenti f'pazjenti b'mard anqas sever u nisa. Għalhekk wiehed għandu joqgħod attent kif jinterpreta t-tqabbil bejn il-gruppi.

Il-grupp bid-doża standard ta' Fabrazyme ma wera ebda tibdil sinifikanti fil-funzjoni tal-organi kardijaċi, renali jew newroloġiċi jew f'sintomi relatati mal-mard ta' Fabry. Bl-istess mod, ma ġew osservati ebda tibdil sinifikanti fil-funzjoni kardijaka jew newroloġika f'pazjenti fil-grupp tat-tnaqqis fid-doża ta' Fabrazyme. Madankollu, ġie osservat deterjorament fil-parametri renali, kif imkejjel mill-istima tar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (*eGFR-estimated glomerular filtration rate*), f'pazjenti trattati bid-doża aktar baxxa ($p<0.05$). It-tnaqqis annwali fl-eGFR kienu mmitigati f'pazjenti li reġġu qalbu lura għad-doża standard ta' Fabrazyme. Dawn ir-riżultati huma konsistenti mal-evidenza mill-10 snin ta' segwitu mill-*Canadian Fabry Disease Initiative Registry*.

Fl-istudji t'osservazzjoni, ġiet osservata żieda fis-sintomi relatati mal-marda ta' Fabry (e.ż., uġiġh gastrointestinali, dijarea) f'pazjenti li kienu rċevew tnaqqis fid-doża ta' agalsidase beta.

Ukoll, fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-suq, inkisbet esperjenza f'pazjenti li bdew it-trattament b'Fabrazyme f'doża ta' 1 mg/kg kull ġimagħtejn u sussegwentement irċievew doża mnaqqsa għal perjodu estiż. F'xi whud minn dawn il-pazjenti, ġiet irrappurtata b'mod spontanju żieda ta' xi whud mis-sintomi li ġejjin: uġiġh, parestesija u dijarea, kif ukoll manifestazzjonijiet kardijaċi, fis-sistema nervuża ċentrali u fil-kliewi. Dawn is-sintomi rrappurtati jixbhu l-kors naturali tal-marda ta' Fabry.

F'analizi li saret fir-Registru ta' Fabry, ir-rati t'incidenza (95% intervall ta' kunfidenza) tal-ewwel avveniment kliniku sever f'pazjenti Klassiċi maskili trattati b'Fabrazyme b'antikorpi IgG sostnuti kontra agalsidase beta kienu 43.98 ($18.99, 86.66$), 48.60 ($32.03, 70.70$), u 56.07 ($30.65, 94.07$) għal

kull 1000 persuna f'sena fil-gruppi bl-oghla livelli fit-titers ikunu baxxi, medji u gholjin, rispettivament. Dawn id-differenzi li ġew osservati ma kinux statistikament sinifikanti.

Popolazzjoni pedjatrika

F'studju wiehed pedjatriku open label, sittax-il pazjent bil-marda Fabry (8-16-il sena; 14-il raġel, 2 nisa) kienu ilhom jiġu ttrattati għal sena b'1.0 mg/kg kull ġimagħtejn. It-tnehhija ta' GL-3 fl-endotilju vaskulari tal-ġilda superfiċjali intlaħaq fil-pazjenti kollha li kienu akkumulaw GL-3 fil-punt ta' linja bażi. Iż-2 pazjenti nisa kellhom ftit jew xejn akkumulazzjoni ta' GL-3 fl-endotilju vaskulari tal-ġilda superfiċjali fil-punt ta' linja bażi, li jagħmel din il-konkluzjoni applikabbli għal pazjenti rġiel biss.

F'studju pedjatriku open-label ieħor li dam 5 snin, ġew magħżula b'mod arbitrarju u qabel ma bdew is-sintomi kliniċi li jinvolvu l-organu magġuri, 31 pazjent maskili ta' età minn 5 sa 18-il sena u ttrattati b'żewġ skedi baxxi ta' dożaġġi ta' agalsidase beta, 0.5 mg/kg kull ġimagħtejn jew 1.0 mg/kg kull 4 ġimgħat. Ir-riżultati kienu simili bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Il-punteġġi GL-3 tal-endotiljum kapillari tas-superfiċje tal-ġilda tnaqqsu għal zero jew inżammu f'zero f'kull punt tal-ħin wara l-linja bażi waqt it-trattament f'19/27 pazjent li komplew l-istudju mingħajr żieda fid-doża. F'sottosett ta' 6 pazjenti nkisbu il-bijopsiji tal-kliwi kemm fil-linja bażi kif ukoll wara 5 snin: f'kollha, il-punteġġi GL-3 tal-endotiljum kapillari tal-kliwi tnaqqsu għal zero, iżda ġew osservati effetti li jvarjaw hafna fil-GL-3 tal-podoċiti, b'naqqis f'tliet pazjenti. Għaxar (10) pazjenti laħqu l-kriterja ta' żieda fid-doża skont il-protokoll, tnejn (2) kellhom żieda fid-doża sad-doża rrakkomandata ta' 1.0 mg kull ġimagħtejn.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ġhoti ġol-vina ta' agalsidase beta lil adulti f'doži ta' 0.3 mg, 1 mg u 3 mg/kg piż tal-ġisem, il-valuri ta' l-AUC żdiedu b'rata oghla milli kieku kienet direttament proporzjonali mad-doża mogħtija, minhabba tnaqqis fit-tnehhija, li turi li tnehhija saturata. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni kienet indipendenti mid-doża u kienet mifruxa fuq medda ta' bejn 45 u 100 minuta.

Wara li ngħatat doża minn ġol-vina ta' agalsidase beta lil adulti f'ħin ta' infużjoni ta' madwar 300 minuta u b'doża ta' 1 mg/kg piż tal-ġisem, għal darbtejn fil-ġimgħa, il-livelli medji ta' C_{max} fil-koncentrazzjonijiet tal-plażma varjaw bejn 2000-3500 ng/ml, waqt li l-AUC_{inf} kien bejn 370-780 µg.min/ml. Il-Vss varja bejn 8.3-40.8 l/kg, it-tnehhija mil-plażma kienet bejn 119-345 ml/min u l-half-life ta' l-eliminazzjoni medja kienet bejn 80-120 minuta.

Agalsidase beta hi proteina u hi mistennija li tkun degradata metabolikament permezz ta' l-idrolisi tal-peptidi. Għalhekk, indeboliment fil-funzjoni epatika mhux mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' agalsidase beta b'mod klinikament sinifikanti. L-eliminazzjoni ta' agalsidase beta mill-kliwi hu meqjus bħala passagġ minuri ta' kif jitneħħa mil-ġisem.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' Fabrazyme kienu evalwati wkoll f'żewġ studji pedjatriċi. F'wiehed minn dawn l-istudji, 15-il-pazjent pedjatriku b'taġħrif farmakokinetiku disponibbli, b'età minn 8.5 sa 16-il sena u li jiżnu 27.1 sa 69.4 kg ġew ttrattati b'1.0 mg/kg kull ġimagħtejn. It-tnehhija ta' agalsidase beta ma kinetx influwenzata mil-piż f'din il-popolazzjoni. Is-CL fil-linja bażi kienet ta' 77 ml/min b'Vss ta' 2.61; half-life kien ta' 55 min. Wara serokonverżjoni ta' IgG, is-CL tnaqqset għal 35 ml/min, Vss żdied għal 5.4 l u l-half-life żdied għal 240 min. L-effett nett ta' dawn il-bidliet wara serokonverżjoni kien żieda ta' 2 sa 3 darbiet fl-espożizzjoni skont l-AUC u C_{max} . Ma kienx hemm kwistjonijiet dwar sigurtà iffaċċjati f'pazjenti b'żieda fl-espożizzjoni wara serokonverżjoni.

F'studju ieħor b'30 pazjent pedjatriku b'tagħrif farmakokinetiku disponibbli, b'età minn 5 sa 18-il sena, ittrattati b'żewġ skedi baxxi ta' dożaġġi ta' 0.5 mg/kg kull ġimagħtejn u 1.0 mg/kg kull 4 ġimġat, medja CL ta' 4.6 u 2.3 ml/min/kg, rispettivament, medja Vss kienet ta' 0.27 u 0.22 l/kg, rispettivament, u l-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni kienet ta' 88 u 107 minuti, rispettivament. Wara serokonverżjoni ta' IgG, deher li ma kien hemm ebda bidla fis-CL (+24% u +6%, risp.), waqt li l-Vss kien 1.8 u 2.2-il darba oġhla, b'effett nett ikun tnaqqis żgħir fis-C_{max} (sa -34% u -11%, risp.) u ebda bidla fl-AUC (-19% u -6%, risp.).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku ta' doża waħda, effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq l-embriju u l-fetu, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Studji dwar l-istadji l-oħra ta' l-iżvilupp ma sarux. Mhux mistenni li jkun jista' jkollu effett tossiku fuq il-ġeni jew effett kanċerogenu.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)

Sodium dihydrogen phosphate monohydrate (E339)

Disodium phosphate heptahydrate (E339)

6.2 Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra fl-istess infużjoni.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jintuża mill-ewwel. Jekk ma jintużax mill-ewwel, il-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet tal-prodott mediċinali qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jużah. Is-soluzzjoni rikostitwita ma tistax tinħażen u għandha tiġi dilwita minnufih; is-soluzzjoni dilwita biss tista' tinzamm għal 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C-8°C.

6.4 Prekawżjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C).

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fabrazyme 35 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Fabrazyme 35 mg jiġi f'kunjetti tal-ħġieġ ċar ta' Tip 1 ta' 20 ml. L-għatu jikkonsisti minn tap tal-butyl silikonizzat b'sigill ta' l-aluminju u għatu tal-plastik li tista' tifthu b'daqqa ta'saba'.

Qisien tal-pakketti: 1, 5 u 10 kunjetti kull kartuna.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Fabrazyme 5 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Fabrazyme 5 mg jiġi f'kunjetti tal-ħġieġ ċar ta' Tip 1 ta' 5 ml. L-ġhatu jikkonsisti minn tap tal-butyl silikonizzat b'siġill tal-aluminju u ġhatu tal-plastik li tista' tifthu b'daqqa ta'saba'.

Qisien tal-pakketti: 1, 5 u 10 kunjetti kull kartuna.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

It-trab tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni irid ikun rikostitwit bl-ilma għall-injezzjonijiet, dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.9% sodium chloride u mbagħad tingħata permezz ta' infużjoni minn ġol-vina. Għandha tintuża teknika asettika

Għandu jiġi kkalkulat l-ġhadd ta' kunjetti li jridu jiġu rikostitwiti skont il-piż tal-ġisem individwali tal-pazjent u l-kunjetti meħtieġa għandhom jitneħħew minn ġol-frigġ biex thallihom jilhq u temperatura tal-kamra (f'madwar 30 minuta). Kull kunjett ta' Fabrazyme hu maħsub biex jintuża darba biss.

Rikostituzzjoni

Fabrazyme 35 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett ta' Fabrazyme 35 mg irid jiġi rikostitwit b'7.2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet. Għandu jiġi evitat li l-ilma għall-injezzjonijiet jithallat bil-qawwa mat-trab u li tinholq ir-ragħwa. Dan isir b'addizzjoni qatra qatra ta' l-ilma għall-injezzjoni mal-ġenb ġewwieni tal-kunjett u mhux direttament fuq il-lajofilizat. Kull kunjett għandu jiġi rrumblat u mmejjel bil-mod. Il-kunjett m'għandux jiġi mqalleb, mdawwar jew mhawwad.

Fabrazyme 5 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett ta' Fabrazyme 5 mg irid jiġi rikostitwit b'1.1 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet. Għandu jiġi evitat li l-ilma għall-injezzjonijiet jithallat bil-qawwa mat-trab u li tinholq ir-ragħwa. Dan isir b'addizzjoni qatra qatra ta' l-ilma għall-injezzjoni mal-ġenb ġewwieni tal-kunjett u mhux direttament fuq il-lajofilizat. Kull kunjett għandu jiġi rrumblat u mmejjel bil-mod. Il-kunjett m'għandux jiġi mqalleb, mdawwar jew mhawwad.

Il-soluzzjoni rikostitwita fiha 5 mg agalsidase beta f'kull ml u tidher bħala soluzzjoni ċara u bla kulur. Il-pH tas-soluzzjoni rikostitwita hi madwar 7.0. Qabel ma ssir aktar dilwazzjoni, is-soluzzjoni rikostitwita f'kull kunjett għandha tiġi eżaminata b'mod viżiv għal frak jew tibdil fil-kulur. Is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża jekk jidher xi frak jew jekk is-soluzzjoni bidlet il-kulur.

Wara r-rikostituzzjoni huwa rakkomandat li wieħed għandu jiddilwa immedjament il-kunjetti biex jimminimizza l-formazzjoni ta' proteini maż-żmien.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġiġijiet lokali.

Dilwazzjoni

Fabrazyme 35 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Qabel ma żżid il-volum rikostitwit ta' Fabryzyme għad-doża tal-pazjent, huwa rakkomandat li tneħhi volum ugwali ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.9% sodium chloride, minn ġol-borża tal-infużjoni.

L-ispazju tal-arja fil-borża tal-infużjoni għandu jitneħha biex timminimizza l-wiċċ bejn l-arja u l-likwidu.

7.0 ml (ugwali għal 35 mg) ta' soluzzjoni rikostitwita għandu jitneħha bil-mod minn kull kunjett sakemm iġġib il-volum totali meħtieġ biex tagħmel id-doża tal-pazjent. Labar bil-filters m'għandhomx jintużaw u għandu jiġi evitat li tinholq ir-ragħwa.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi injettata bil-mod direttament fis-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.9% sodium chloride (mhux f'xi spażju tal-arja li jkun fadal) għal konċentrazzjoni finali ta' bejn 0.05 mg/ml u 0.7 mg/ml. Il-volum totali ta' 0.9% soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride (bejn 50 u 500 ml) għandu jiġi ddeterminat skont id-doża individwali. Għal doži anqas minn 35 mg għandu jiġi użat minimu ta' 50 ml, għal doži ta' 35 sa 70 mg għandu jiġi użat minimu ta' 100 ml, għal doži ta' 70 mg sa 100 mg għandu jiġi użat minimu ta' 250 ml u għal doži akbar minn 100 mg għandu jiġi użat biss 500 ml. Il-borża tal-infużjoni għandha titqalleb bil-mod jew mmassaġġjata b'mod ħafif biex thallat is-soluzzjoni dilwita. Il-borża tal-infużjoni m'għandhiex tiġi mħawda jew b'mod eċċessiv aġitata

Fabryzyme 5 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Qabel ma żżid il-volum rikostitwit ta' Fabryzyme għad-doża tal-pazjent, huwa rakkomandat li tneħhi volum ugwali ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.9% sodium chloride, minn ġol-borża ta' l-infużjoni.

L-ispazju tal-arja fil-borża tal-infużjoni għandu jitneħha biex timminimizza l-wiċċ bejn l-arja u l-likwidu.

1.0 ml (ugwali għal 5 mg) ta' soluzzjoni rikostitwita għandu jitneħha bil-mod minn kull kunjett sakemm iġġib il-volum totali meħtieġ biex tagħmel id-doża tal-pazjent. Labar bil-filters m'għandhomx jintużaw u għandu jiġi evitat li tinholq ir-ragħwa.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi injettata bil-mod direttament fis-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.9% sodium chloride (mhux f'xi spażju tal-arja li jkun fadal) għal konċentrazzjoni finali ta' bejn 0.05 mg/ml u 0.7 mg/ml. Il-volum totali ta' 0.9% soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride (bejn 50 u 500 ml) għandu jiġi ddeterminat skont id-doża individwali. Għal doži anqas minn 35 mg għandu jiġi użat minimu ta' 50 ml, għal doži ta' 35 sa 70 mg għandu jiġi użat minimu ta' 100 ml, għal doži ta' 70 mg sa 100 mg għandu jiġi użat minimu ta' 250 ml u għal doži akbar minn 100 mg għandu jiġi użat biss 500 ml. Il-borża tal-infużjoni għandha titqalleb bil-mod jew mmassaġġjata b'mod ħafif biex thallat is-soluzzjoni dilwita. Il-borża tal-infużjoni m'għandhiex tiġi mħawda jew b'mod eċċessiv mcaqalqaha.

Kif jingħata

Huwa rakkomandat li s-soluzzjoni dilwita tingħata permezz ta' pajp low-protein binding b'filter ta' 0.2 µm sabiex jitneħhew il-particelli tal-proteini li ma jwasslux għal xi telf fl-attività ta' agalsidase beta. Ir-rata inizjali tal-infużjoni IV m'għandix tkun iżjed minn 0.25 mg/min (15 mg/siegha) Ir-rata tal-infużjoni tista' titnaqqas f'każ ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni.

Wara li tkun stabbilita sew it-toleranza tal-pazjent, ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied b'żidiet ta' 0.05 sa 0.083 mg/min (żidiet ta' 3 sa 5 mg/hr) ma' kull infużjoni sussegwenti. F'provi kliniċi f'pazjenti klassiċi, ir-rata tal-infużjoni żdiedet ftit ftit sabiex laħqet tul minimu ta' saġhtejn. Din inkisbet wara l-ewwel 8 infużjonijiet b'0.25 mg/min (15 mg/siegha), mingħajr ebda IARs, bidla fir-

rata tal-infużjoni, jew interruzzjoni tal-infużjoni. Aktar tnaqqis fil-hin tal-infużjoni għal 1.5 sigħat ingħata għal pazjenti mingħajr ebda IARs godda waqt l-aħħar 10 infużjonijiet jew avvenimenti avversi serji rrapportati waqt l-aħħar 5 infużjonijiet. Kull zieda fir-rata ta' 0.083 mg/min (~5 mg/siegħa) inżammet għal 3 infużjonijiet konsekuttivi, mingħajr ebda IARs godda, bidla fir-rata tal-infużjoni jew interruzzjoni fl-infużjoni, qabel zidiet sussegwenti fir-rata.

Għal pazjenti li jiżnu < 30 kg, ir-rata massima ta' infużjoni għandha tibqa' ta' 0.25 mg/min (15 mg/siegħa).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi B.V., Paasheувelweg 25, 1105 BP Amsterdam, L-Olanda

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 03 ta' Awwissu, 2001

Data tal-aħħar tiġdid: 28 ta' Lulju, 2006

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA
ATTIVA U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET
RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-
PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Genzyme Corporation
8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue
Framingham
MA 01701
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistghu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel l-użu ta' Fabrazyme f'kull Stat Membru fl-ambjent tad-dar, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv inkluż il-komunikazzjoni fil-medja, mod ta' distribuzzjoni u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat membru fejn Fabrazyme ikun qiegħed fis-suq, il-Professjonisti kollha fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa (HCP- *Healthcare Professionals*) li huma mistennija li jagħmlu riċetta għal Fabrazyme jingħataw il-pakkett edukattiv li ġej li jinkludi gwidi għall-HCP u għall-Pazjent/Persuna li qeda tghin.

Materjal edukattiv għall-HCP:

Il-materjali edukattivi għall-HCPs jinkludu l-elementi li ġejjin:

- Il-gwida għall-HCPs
- Is-Sommarrju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Il-gwida għall-HCP:

Sabiex jitnaqqsu kemm jista' jkun ir-riskji ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u żbalji ta' medikazzjoni fl-ambjent ta' infużjoni d-dar, il-gwida għall-HCPs fih din l-informazzjoni importanti li ġejja dwar is-sigurtà sabiex tghin l-HCPs (li jiktbu riċetti/jagħtu Fabrazyme) fl-immaniggar ta' pazjenti li qed jirċievu Fabrazyme fl-ambjent tad-dar.

Informazzjoni għall-HCPs li jiktbu riċetta għal FABRAZYME

- Informazzjoni dwar ir-riskju ta' żbalji fil-medikazzjoni li jistghu jkunu relatati mal-użu ta' Fabrazyme fl-ambjent tad-dar,
- Kriterji sabiex tiġi ddeterminata l-eligibilità għall-infużjoni d-dar,
- L-użu tal-logbook,
- Informazzjoni dwar il-bżonn li jiġi pprovdut il-materjal għall-pazjenti lill-pazjenti kollha li se jirċievu infużjonijiet ta' Fabrazyme d-dar.

Informazzjoni għall-HCPs li jagħtu FABRAZYME:

- Informazzjoni dwar ir-riskju ta' żbalji fil-medikazzjoni li jistghu jkunu relatati mal-użu ta' Fabrazyme fl-ambjent tad-dar b'enfasi fuq l-azzjonijiet li jkun hemm bżonn sabiex tippreveni żbalji fil-medikazzjoni li jistghu jseħħu fl-ambjent tad-dar.
- Informazzjoni dwar ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż is-sinjali u s-sintomi ta' sensittività eċċessiva u r-rakkomandazzjonijiet dwar x'għandek tagħmel meta jseħħu s-sintomi,
- L-użu tal-logbook,
- Informazzjoni dwar il-preparazzjoni u l-ġħoti tal-infużjoni ta' Fabrazyme,
- Tahriġ fil-preparazzjoni u l-ġħoti tal-infużjoni ta' Fabrazyme (għall-pazjenti li se jagħtu l-prodott mediċinali lilhom infushom),
- Informazzjoni dwar il-bżonn li jiġi pprovdut il-materjal għall-pazjenti lill-pazjenti kollha li se jirċievu infużjonijiet ta' Fabrazyme d-dar.

Materjal Edukattiv għall-Pazjent:

Il-materjali edukattivi għall-pazjenti jinkludu l-elementi li ġejjin:

- Il-gwida għall-pazjent
- Il-fuljett ta' informazzjoni għall-pazjent.

Il-gwida għall-pazjent:

Il-gwida għall-pazjent fih l-elementi li ġejjin:

- Informazzjoni dwar ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż is-sinjali u s-sintomi ta' sensittività eċċessiva u r-rakkomandazzjonijiet dwar x'għandek tagħmel meta jseħhu s-sintomi,
- L-użu tal-logbook,
- Istruzzjonijiet ċari pass wara pass dwar ir-rikostituzzjoni u l-għoti tal-prodott mediċinali (jgħodd biss għal dawk li se jagħtu l-prodott lilhom infushom).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (KUNJETT 1, 5 KUNJETTI, 10 KUNJETTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fabrazyme 35 mg, trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
agalsidase beta

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kunjett ta' Fabrazyme fih valur nominali ta' 35 mg ta' agalsidase beta. Wara r-rikostituzzjoni b'7.2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet, kull kunjett ta' Fabrazyme fih 5 mg/ml (35 mg/7 ml) ta' agalsidase beta.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

mannitol (E421)
sodium dihydrogen phosphate monohydrate (E339)
disodium phosphate heptahydrate (E339)
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
5 kunjetti ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
10 kunjetti ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Biex jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal gol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ (2°C-8°C).

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

Kull soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/188/001 kunjett 1 ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
EU/1/01/188/002 5 kunjetti ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
EU/1/01/188/003 10 kunjetti ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Fabrazyme 35 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINGARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Fabrazyme 35 mg, trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
agalsidase beta
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI
--

6. OHRAJN

Ahžen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (KUNJETT 1, 5 KUNJETTI, 10 KUNJETTI)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Fabrazyme 5 mg, trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
agalsidase beta

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kunjett ta' Fabrazyme fih valur nominali ta' 5 mg ta' agalsidase beta. Wara r-rikostituzzjoni b'1.1 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet, kull kunjett ta' Fabrazyme fih 5 mg/ml ta' agalsidase beta.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

mannitol (E421)
sodium dihydrogen phosphate monohydrate (E339)
disodium phosphate heptahydrate (E339)
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
5 kunjetti ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
10 kunjetti ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Biex jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal gol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

Kull soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/188/004 kunjett 1 ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
EU/1/01/188/005 5 kunjetti ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
EU/1/01/188/006 10 kunjetti ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Fabrazyme 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI Tinqara mill-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Fabrazyme 5 mg, trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
agalsidase beta
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

Ahžen fi frigg (2 °C – 8 °C)

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Fabrazyme 35 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni agalsidase beta

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Fabrazyme u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Fabrazyme
3. Kif għandek tuża Fabrazyme
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahżen Fabrazyme
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Fabrazyme u għalxiex jintuża

Fabrazyme fih is-sustanza attiva agalsidase beta u jingħata bħala terapija ta' sostituzzjoni ta' enzimi fil-marda Fabry, meta l-livell ta' l-attività enzimatika ta' α -galactosidase hija nieqsa jew inqas min-normal. Jekk tbat mill-marda Fabry, sustanza grassa, msejha globotriaosylceramide (GL-3), ma tigħix mneħħija minn goċ-ċelloli ta' ġismek u tibda takkumula fir-riti tal-važi tad-demmi ta' l-organi tiegħek.

Fabrazyme jintuża għal terapija ta' sostituzzjoni ta' enzimi fuq perijodu ta' żmien twil f'pazjenti li għandhom djanjosi konfermati għal marda Fabry.

Fabrazyme hu indikat f'persuni adulti, tfal u adolexxenti li għandhom 8 snin jew iżjed.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Fabrazyme

Tużax Fabrazyme

- jekk inti allergiku għal agalsidase beta jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Fabrazyme.

Jekk inti qed tiġi trattat b'Fabrazyme, tista' tiżviluppa reazzjonijiet assoċjati ma' l-infużjoni. Reazzjoni assoċjata ma' l-infużjoni hija kull effett sekondarju li jista' jiżviluppa waqt l-infużjoni jew sa tmien il-ġurnata ta' l-infużjoni (ara sezzjoni 4). Jekk ikollok reazzjoni bħal din, inti għandek **tgħid lit-tabib tiegħek minnufih**. Għandu mnejn ikollok bżonn tingħata medicini addizzjonali sabiex tevita li reazzjonijiet bħal dawn isehħu.

Tfal u adolexxenti

Ma saru ebda studji klinici fi tfal bejn 0-4 snin. Ir-riskji u l-benefiċċji ta' Fabrazyme fit-tfal ta' età bejn 5 sa 7 snin għadhom ma ġewx stabbiliti u għalhekk l-ebda doża ma tista' tiġi rrakkomandata għal dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Fabrazyme

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża kwalunkwe mediċini li fihom chloroquine, amiodarone, benoquin jew gentamicin. Hemm riskju teoretiku ta' tnaqqis fl-attività ta' agalsidase beta.

Tqala, treddigh u fertilità

Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' Fabrazyme fin-nisa tqal. Bħala prekawzjoni, ikun aħjar jekk jiġi evitat l-użu ta' Fabrazyme waqt it-tqala. Fabrazyme jidhol fil-halib tas-sider. Iddiskuti mat-tabib tiegħek ir-riskji u l-benefiċċji tat-treddigh kontra li tkompli t-terapija b'Fabrazyme. Ma sarux studji biex jeżaminaw l-effetti ta' Fabrazyme fuq il-fertilità.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni jekk ikollok sturdament, nġhas, mejt jew iħossok hażin waqt jew ftit wara l-ġhoti ta' Fabrazyme (ara sezzjoni 4). Kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel

Fabrazyme fih is-sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri tista' tgħid prattikament 'mingħajr sodium'.

3. Kif għandek tuża Fabrazyme

Fabrazyme jingħata permezz ta' dripp ġol vina (b'infużjoni ġol-vina). Huwa jiġi bħala trab li jithallat ma' l-ilma sterili qabel ma' jingħata (ara tagħrif għal Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa fl-aħħar ta' dan il-fuljett)

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Fabrazyme jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' tabib li hu infurmat tajjeb dwar it-trattament tal-marda Fabry. It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir li inti tista' tiġi kkurat id-dar bil-patt li tissodisfa ċerti kriterji. Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tixtieq li tiġi kkurat id-dar.

Id-doża rrakkomandata ta' Fabrazyme għal adulti hi 1 mg/kg piż tal-ġisem darba kull hmistax. M'hemm bżonn l-ebda tibdil fid-doża għall-pazjenti li għandhom il-mard tal-kliewi.

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Id-doża rrakkomandata ta' Fabrazyme għat-tfal u adolexxenti minn 8 sa 16-il sena hi ta' 1 mg/kg ta' piż tal-ġisem, darba kull ġimagħtejn. L-ebda tibdil fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'mard tal-kliewi.

Jekk tuża Fabrazyme aktar milli suppost

Doži sa 3 mg/kg piż tal-ġisem urew li huma sikuri.

Jekk tinsa tieħu Fabrazyme

Jekk ma ħadt xi infużjoni ta' Fabrazyme, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Fi studji kliniċi l-effetti sekondarji li dehru waqt li l-pazjenti kienu qed jinghataw il-mediċina jew ftit wara ("reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni"). Reazzjonijiet allergiċi severi ta' periklu għall-ħajja ("reazzjonijiet anafilattojdi") ġew irrappurtati f'xi pazjenti. Jekk ikollok xi effett kollaterali serju għandek **tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih**.

Sintomi komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna wahda minn kull 10) jinkludu tertir ta' bard, deni, thoss il-bard, nawseja, rimettar, uġiġħ ta' ras u sensazzjonijiet anormali fil-ġilda bħal ħruq jew tnemnim. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas ir-rata tal-infużjoni jew jagħtik mediċini addizzjonali biex ma jhallix dawn ir-reazzjonijiet isehħu.

Lista ta' effetti sekondarji oħrajn:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- | | | |
|--|---|--|
| • uġiġħ fis-sider | • nġhas | • gheja |
| • diffikultà biex tiehu nifs | • żieda fit-taħbit tal-qalb | • fwawar |
| • sfurija | • uġiġħ addominali | • uġiġħ |
| • ħakk | • uġiġħ fid-dahar | • tagħfis fil-grizmejn |
| • jifforma dmugħ abnormali | • raxx | • sturdament |
| • thossok debboli | • taħbit tal-qalb baxx | • palpitazzjonijiet |
| • tinnite | • letargija | • tnaqqis fis-sensittività għall-uġiġħ |
| • kongestjoni nażali | • sinkope | • sensazzjoni ta' ħruq |
| • dijarea | • sogħla | • tharħir |
| • ħmura | • skumdita addominali | • urtikarja |
| • uġiġħ muskolari | • nefha fil-wiċċ | • uġiġħ fl-estrematajiet |
| • żieda fil-prssjoni tad-demm | • uġiġħ fil-ġogi | • nasofaringite |
| • Nefha f'daqqa tal-wiċċ jew il-grizmejn | • pressjoni tad-demm baxxa | • fawra shuna |
| • edema fl-estrematajiet | • skumdita fis-sider | • thoss is-shana |
| • thoss kollox idur bik | • edema tal-wiċċ | • ipertermja |
| • skumdita fl-istonku | • diffikultajiet kbar biex tiehu n-nifs | • tnaqqis fis-sensittività tal-ħalq |
| • spażmi muskolari | • ebusija tal-muskoli | • ebusija muskolskeletrika |

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- | | | |
|----------------------|----------------------|---|
| • roġħda | • ħakk fl-għajnejn | • qalb thabbat bil-mod minħabba disturbi ta' trasmissjoni |
| • għajnejn ħomor | • widna minfuħa | • sensittività oġħla għall-uġiġħ |
| • uġiġħ fil-widnejn | • bronkospażmu | • kongestjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq |
| • uġiġħ fil-grizmejn | • mniefer iqattar | • raxx ħamrani |
| • nifsijiet mġaġġla | • ħruq ta' stonku | • telf tal-kulur tal-ġilda (dbabar vjola) |
| • raxx bil-ħakk | • skumdita fil-ġilda | • kesha fl-estrematajiet |

- Thoss is-sħana u l-bard
- uġiġħ muskolu-skeletriku
- emboli tad-demmm fis-sit ta' l-injezzjoni
- diffiċli tibla'
- rinite
- telf tal-kulur tal-ġilda
- uġiġħ fis-sit ta' l-infużjoni
- mard bħal ta' l-influwenza
- edema
- reazzjoni fis-sit ta' l-infużjoni
- thossok ma tiflaħx

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tkun stmata mid-*data* disponibbli):

- livelli iktar baxxi ta' ossiġnu fid-demmm
- infjammazzjoni serja tal-važi tad-demmm (vini/arterji)

F'xi pazjenti li kienu inizjalment ikkurati bid-doża rakkomandata, u li d-doża tagħhom aktar tard tnaqqset għal perjodu estiż, ġew irrappurtati b'mod frekwenti xi sintomi tal-marda ta' Fabry.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz *tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali* imnizżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Fabrazyme

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar

Kunjetta mhux miftuħa

Aħżen fi frigg (2°C – 8°C).

Soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti

Is-soluzzjoni rikostitwita ma tistax tinħażen u għandha tiġi dilwita minnufih. Is-soluzzjoni dilwita tista' tinżamm għal sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Fabrazyme

- Is-sustanza attiva hi agalsidase beta, kunjett wieħed fih 35 mg. Wara r-rikostituzzjoni kull kunjett fih 5 mg ta' agalsidase beta f'kull ml.
- Is-sustanzi oħra jinkludu:
 - Mannitol (E421)
 - Sodium dihydrogen phosphate monohydrate (E339)
 - Disodium phosphate heptahydrate (E339)

Kif jidher Fabrazyme u l-kontenut tal-pakkett

Fabrazyme jiġi bħala trab ta' lewn bajdani jew off-white. Wara r-rikostituzzjoni huwa likwidu ċar mingħajr kulur, hieles minn kull materja barranija. Is-soluzzjoni rikostitwita trid tiġi dilwita aktar. Is-sustanza attiva hi agalsidase beta. Id-daqsijiet tal-pakketti huma: 1, 5 u 10 kunjetti. Jista' jkun li mhux id-daqsijiet kollha jitpoġġew fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-suq

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, L-Olanda

Manifattur

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Struzzjonijiet dwar l-użu – rikostituzzjoni, dilwazzjoni u kif jingħata

It-trab tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni irid ikun rikostitwit bl-ilma għall-injezzjonijiet, dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.9% sodium chloride u mbagħad tingħata permezz ta' infużjoni minn ġol-vina.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel. Jekk ma jintużax mill-ewwel, il-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jużah. Is-soluzzjoni rikostitwita ma tistax tinħażen u għandha tiġi dilwita minnufih; Is-soluzzjoni dilwita biss tista' tinżamm sa 24 siegħa f'temperatura ta' bejn u 2 °C - 8 °C.

Uża teknika aseptika

1. Għandu jiġi kkalkulat l-ghadd ta' kunjetti li jridu jiġu rikostitwiti skont il-piż tal-ġisem individwali tal-pazjent u l-kunjetti meħtieġa għandhom jitneħħew minn ġol-frigġ biex tħallihom jilhq u t-temperatura tal-kamra (f'madwar 30 minuta). Kull kunjett ta' Fabrazyme hu maħsub biex jintuża darba biss.

Rikostituzzjoni

2. Kull kunjett ta' Fabrazyme 35 mg irid jiġi rikostitwit b'7.2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet. Għandu jiġi evitat li l-ilma għall-injezzjonijiet jithallat bil-qawwa mat-trab u li tinholoq ir-ragħwa. Dan isir b'addizzjoni qatra qatra ta' l-ilma għall-injezzjoni mal-ġenb ġewwieni tal-kunjett u mhux direttament fuq il-lajofilizat. Kull kunjett għandu jiġi rrumblat u mmejjel bil-mod. Il-kunjett m'għandux jiġi mqalleb, mdawwar jew mhawwad.
3. Il-soluzzjoni rikostitwita fiha 5 mg agalsidase beta f'kull ml u tidher b'hala soluzzjoni ċara u bla kulur. Il-pH tas-soluzzjoni rikostitwita hi madwar 7.0. Qabel ma ssir aktar dilwazzjoni, is-soluzzjoni rikostitwita f'kull kunjett għandha tiġi eżaminata b'mod viżiv għal frak jew tibdil fil-kulur. Is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża jekk jidhru xi frak jew jekk is-soluzzjoni bidlet il-kulur.
4. Wara r-rikostituzzjoni huwa rakkomandat li wiehed għandu jiddilwa immedjatament il-kunjetti biex jimminimizza l-formazzjoni ta' proteini maż-żmien.
5. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jiġix użat jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Dilwazzjoni

6. Qabel maż-żid il-volum rikostitwit ta' Fabryzyme għad-doża tal-pazjent, huwa rakkomandat li tneħhi volum ugwali ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.9% sodium chloride, minn ġol-borża tal-infużjoni.
7. L-ispazju tal-arja fil-borża tal-infużjoni għandu jitneħħa biex timminimizza l-wiċċ bejn l-arja u l-likwidu.
8. 7.0 ml (ugwali għal 35 mg) ta' soluzzjoni rikostitwita għandu jitneħħa bil-mod minn kull kunjett sakemm iġġib il-volum totali meħtieġ biex tagħmel id-doża tal-pazjent. Labar bil-filters m'għandhomx jintużaw u għandu jiġi evitat li tinholoq ir-ragħwa.
9. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi injettata bil-mod direttament fis-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.9% sodium chloride (mhux f'xi spażju tal-arja li jkun fadal) għal konċentrazzjoni finali ta' bejn 0.05 mg/ml u 0.7 mg/ml. Il-volum totali ta' 0.9% soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride (bejn 50 u 500 ml) għandu jiġi ddeterminat skont id-doża individwali. Għal doži anqas minn 35 mg għandu jiġi użat minimu ta' 50 ml, għal doži ta' 35 sa 70 mg għandu jiġi użat minimu ta' 100 ml, għal doži ta' 70 mg sa 100 mg għandu jiġi użat minimu ta' 250 ml u għal doži akbar minn 100 mg għandu jiġi użat biss 500 ml. Il-borża tal-infużjoni għandha titqalleb bil-mod jew mmassaġġjata b'mod hafif biex thallat is-soluzzjoni dilwita. Il-borża tal-infużjoni m'għandhiex tiġi mhawda jew b'mod eċċessiv mċaqlqaha.

Kif jingħata

10. Huwa rakkomandat li s-soluzzjoni dilwita tingħata permezz ta' pajp low-protein binding b'filter ta' 0.2 µm sabiex jitneħħew il-particelli tal-proteini li ma jwasslux għal xi telf fl-attività ta' agalsidase beta. Ir-rata inizjali ta' l-infużjoni m'għandix tkun iżjed minn 0.25 mg/min (15 mg/sieġha) Ir-rata tal-infużjoni tista' titnaqqas f'każ ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni.

Wara li tkun stabbilita sew it-toleranza tal-pazjent, ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied b'żidiet ta' 0.05 sa 0.083 mg/min (żidiet ta' 3 sa 5 mg/hr) ma' kull infużjoni sussegwenti. F'provi kliniċi f'pazjenti klassiċi, ir-rata tal-infużjoni żdiedet ftit ftit sabiex lahqet tul minimu ta' żmien ta'

saghtejn. Din inkisbet wara l-ewwel 8 infużjonijiet b'0.25 mg/min (15 mg/siegħa), mingħajr ebda IARs, bidla fir-rata tal-infużjoni, jew interruzzjoni tal-infużjoni. Aktar tnaqqis fil-ħin tal-infużjoni għal 1.5 sigħat ingħata għal pazjenti mingħajr ebda IARs godda waqt l-aħħar 10 infużjonijiet jew avvenimenti avversi serji rrapportati waqt l-aħħar 5 infużjonijiet. Kull żieda fir-rata ta' 0.083 mg/min (~5 mg/siegħa) inżammet għal 3 infużjonijiet konsekuttivi, mingħajr ebda IARs godda, bidla fir-rata tal-infużjoni jew interruzzjoni fl-infużjoni, qabel zidiet sussegwenti fir-rata.

Għal pazjenti li jiżnu < 30 kg, ir-rata massima ta' infużjoni għandha tibqa' ta' 0.25 mg/min (15 mg/siegħa).

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Fabrazyme 5 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni agalsidase beta

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Fabrazyme u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Fabrazyme
3. Kif għandek tuża Fabrazyme
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahżen Fabrazyme
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Fabrazyme u għalxiex jintuża

Fabrazyme fih is-sustanza attiva agalsidase beta u jingħata bħala terapija ta' sostituzzjoni ta' enzimi fil-marda Fabry, meta l-livell ta' l-attività enzimatika ta' α -galactosidase hija nieqsa jew inqas min-normal. Jekk tbat mill-marda Fabry, sustanza grassa, msejha globotriaosylceramide (GL-3), ma tigħix mneħħija minn goċ-ċelloli ta' ġismek u tibda takkumula fir-riti tal-važi tad-demem ta' l-organi tiegħek.

Fabrazyme jintuża għal terapija ta' sostituzzjoni ta' enzimi fuq perijodu ta' żmien twil f'pazjenti li għandhom djanjosi konfermati għal marda Fabry.

Fabrazyme hu indikat f'persuni adulti, tfal u adolexxenti li għandhom 8 snin jew iżjed.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Fabrazyme

Tużax Fabrazyme

- jekk inti allergiku għal agalsidase beta jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Fabrazyme.

Jekk inti qed tiġi trattat b'Fabrazyme, tista' tiżviluppa reazzjonijiet assoċjati ma' l-infużjoni. Reazzjoni assoċjata ma' l-infużjoni hija kull effett sekondarju li jista' jiżviluppa waqt l-infużjoni jew sa tmim il-ġurnata ta' l-infużjoni (ara sezzjoni 4). Jekk ikollok reazzjoni bħal din, inti għandek **tgħid lit-tabib tiegħek minnufih**. Għandu mnejn ikollok bżonn tingħata medicini addizzjonali sabiex tevita li reazzjonijiet bħal dawn isehħu.

Tfal u adolexxenti

Ma saru ebda studji kliniċi fi tfal bejn 0-4 snin. Ir-riskji u l-benefiċċji ta' Fabrazyme fit-tfal ta' età bejn 5 sa 7 snin għadhom ma ġewx stabbiliti u għalhekk l-ebda doża ma tista' tiġi rrakkomandata għal dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Fabrazyme

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża kwalunkwe mediċini li fihom chloroquine, amiodarone, benoquin jew gentamicin. Hemm riskju teoretiku ta' tnaqqis fl-attività ta' agalsidase beta.

Tqala, treddigh u fertilità

Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' Fabrazyme fin-nisa tqal. Bħala prekawzjoni, ikun aħjar jekk jiġi evitat l-użu ta' Fabrazyme waqt it-tqala. Fabrazyme jidhol fil-halib tas-sider. Iddiskuti mat-tabib tiegħek ir-riskji u l-benefiċċji tat-treddigh kontra li tkompli t-terapija b'Fabrazyme. Ma sarux studji biex jeżaminaw l-effetti ta' Fabrazyme fuq il-fertilità.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni jekk ikollok sturdament, nġhas, mejt jew iħossok ħażin waqt jew ftit wara l-ġħoti ta' Fabrazyme (ara sezzjoni 4). Kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel

Fabrazyme fih is-sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri tista' tgħid prattikament 'mingħajr sodium'.

3. Kif għandek tuża Fabrazyme

Fabrazyme jingħata permezz ta' dripp ġol vina (b'infużjoni ġol-vina). Huwa jiġi bħala trab li jithallat ma' l-ilma sterili qabel ma' jingħata (ara tagħrif għal Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa fl-aħħar ta' dan il-fuljett)

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Fabrazyme jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' tabib li hu infurmat tajjeb dwar it-trattament tal-marda Fabry. It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir li inti tista' tiġi kkurat id-dar bil-patt li tissodisfa ċerti kriterji. Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tixtieq li tiġi kkurat id-dar.

Id-doża rrakkomandata ta' Fabrazyme għal adulti hi 1 mg/kg piż tal-ġisem darba kull ħmistax. M'hemm bżonn l-ebda tibdil fid-doża għall-pazjenti li għandhom il-mard tal-kliewi.

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Id-doża rrakkomandata ta' Fabrazyme għat-tfal u adolexxenti minn 8 sa 16-il sena hi ta' 1 mg/kg ta' piż tal-ġisem, darba kull ġimagħtejn. L-ebda tibdil fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'mard tal-kliewi.

Jekk tuża Fabrazyme aktar milli suppost

Doži sa 3 mg/kg piż tal-ġisem urew li huma sikuri.

Jekk tinsa tieħu Fabrazyme

Jekk ma ħadt xi infużjoni ta' Fabrazyme, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Fi studji kliniċi l-effetti sekondarji li dehru waqt li l-pazjenti kienu qed jingħataw il-medicina jew ftit wara ("reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni"). Reazzjonijiet allergiċi severi ta' periklu għall-ħajja ("reazzjonijiet anafilattojdi") ġew irrappurtati f'xi pazjenti. Jekk ikollok xi effett kollaterali serju għandek **tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih**.

Sintomi komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna waħda minn kull 10) jinkludu tertir ta' bard, deni, thoss il-bard, nawseja, rimettar, uġiġħ ta' ras u sensazzjonijiet anormali fil-ġilda bhal ħruq jew tnefnim. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas ir-rata tal-infużjoni jew jagħtik medicini addizzjonali biex ma jhallix dawn ir-reazzjonijiet isehħu.

Lista ta' effetti sekondarji oħrajn:

Komuni ((jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)):

- | | | |
|--|---|--|
| • uġiġħ fis-sider | • nġhas | • gheja |
| • diffikultà biex tiehu nifs | • żieda fit-taħbit tal-qalb | • fwawar |
| • sfurija | • uġiġħ addominali | • uġiġħ |
| • ħakk | • uġiġħ fid-dahar | • tagħfis fil-grizmejn |
| • jifforma dmugħ abnormali | • raxx | • sturdament |
| • thossok debboli | • taħbit tal-qalb baxx | • palpitazzjonijiet |
| • tinnite | • letargija | • tnaqqis fis-sensittività għall-uġiġħ |
| • kongestjoni nażali | • sinkope | • sensazzjoni ta' ħruq |
| • dijarea | • sogħla | • tharħir |
| • ħmura | • skumdita addominali | • urtikarja |
| • uġiġħ muskolari | • nefha fil-wiċċ | • uġiġħ fl-estrematajiet |
| • żieda fil-prssjoni tad-demmm | • uġiġħ fil-ġogi | • nasofaringite |
| • Nefha f'daqqa tal-wiċċ jew il-grizmejn | • pressjoni tad-demmm baxxa | • fawra shuna |
| • edema fl-estrematajiet | • skumdita fis-sider | • thoss is-shana |
| • thoss kollox idur bik | • edema tal-wiċċ | • ipertermja |
| • skumdita fl-istonku | • diffikultajiet kbar biex tiehu n-nifs | • tnaqqis fis-sensittività tal-ħalq |
| • spażmi muskolari | • ebusija tal-muskoli | • ebusija muskolskeletrika |

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- | | | |
|----------------------|----------------------|---|
| • roġħda | • ħakk fl-għajnejn | • qalb thabbat bil-mod minħabba disturbi ta' trasmissjoni |
| • għajnejn ħomor | • widna minfuħa | • sensittività oġħla għall-uġiġħ |
| • uġiġħ fil-widnejn | • bronkospażmu | • kongestjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq |
| • uġiġħ fil-grizmejn | • mniefer iqattar | • raxx ħamrani |
| • nifsijiet mġaġġla | • ħruq ta' stonku | • telf tal-kulur tal-ġilda (dbabar vjola) |
| • raxx bil-ħakk | • skumdita fil-ġilda | • kesha fl-estrematajiet |

- Thoss is-sħana u l-bard
- uġiġħ muskolu-skeletriku
- emboli tad-demmm fis-sit ta' l-injezzjoni
- diffiċli tibla'
- rinite
- telf tal-kulur tal-ġilda
- uġiġħ fis-sit ta' l-infużjoni
- mard bħal ta' l-influwenza
- edema
- reazzjoni fis-sit ta' l-infużjoni
- thossok ma tiflaħx

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tkun stmata mid-*data* disponibbli):

- livelli iktar baxxi ta' ossiġnu fid-demmm
- infjammazzjoni serja tal-važi tad-demmm (vini/arterji)

F'xi pazjenti li kienu inizjalment ikkurati bid-doża rakkomandata, u li d-doża tagħhom aktar tard tnaqqset għal perjodu estiż, ġew irrappurtati b'mod frekwenti xi sintomi tal-marda ta' Fabry.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz *tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali* imnizżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Fabrazyme

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar

Kunjetta mhux miftuħa

Aħżen fi frigg (2°C – 8°C).

Soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti

Is-soluzzjoni rikostitwita ma tistax tinħażen u għandha tiġi dilwita minnufih. Is-soluzzjoni dilwita tista' tinżamm għal sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Fabrazyme

- Is-sustanza attiva hi agalsidase beta, kunjett wieħed fih 5 mg. Wara r-rikostituzzjoni kull kunjett fih 5 mg ta' agalsidase beta f'kull ml.
- Is-sustanzi oħra jinkludu:
 - Mannitol (E421)
 - Sodium dihydrogen phosphate monohydrate (E339)
 - Disodium phosphate heptahydrate (E339)

Kif jidher Fabrazyme u l-kontenut tal-pakkett

Fabrazyme jiġi bħala trab ta' lewn bajdani jew off-white. Wara r-rikostituzzjoni huwa likwidu ċar mingħajr kulur, hieles minn kull materja barranija. Is-soluzzjoni rikostitwita trid tiġi dilwita aktar. Is-sustanza attiva hi agalsidase beta. Id-daqsijiet tal-pakketti huma: 1, 5 u 10 kunjetti. Jista' jkun li mhux id-daqsijiet kollha jitpoġġew fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-suq

Sanofi B.V., Paasheувелweg 25, 1105 BP Amsterdam, L-Olanda

Manifattur

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Struzzjonijiet dwar l-użu – rikostituzzjoni, dilwazzjoni u kif jingħata

It-trab tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni irid ikun rikostitwit bl-ilma għall-injezzjonijiet, dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.9% sodium chloride u mbaġħad tingħata permezz ta' infużjoni minn ġol-vina.

Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel. Jekk ma jintużax mill-ewwel, il-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min jużah. Is-soluzzjoni rikostitwita ma tistax tinħażen u għandha tiġi dilwita minnufih; Is-soluzzjoni dilwita biss tista' tinżamm sa 24 siegħa f'temperatura ta' bejn u 2 °C - 8 °C.

Uża teknika asettika

1. Għandu jiġi kkalkulat l-ghadd ta' kunjetti li jridu jiġu rikostitwiti skont il-piż tal-ġisem individwali tal-pazjent u l-kunjetti meħtieġa għandhom jitneħħew minn ġol-frigġ biex tħalli hom jilhq u t-temperatura tal-kamra (f'madwar 30 minuta). Kull kunjett ta' Fabrazyme hu maħsub biex jintuża darba biss.

Rikostituzzjoni

2. Kull kunjett ta' Fabrazyme 5 mg irid jiġi rikostitwit b' 1.1 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet. Għandu jiġi evitat li l-ilma għall-injezzjonijiet jithallat bil-qawwa mat-trab u li tinholoq ir-ragħwa. Dan isir b'addizzjoni qatra qatra ta' l-ilma għall-injezzjoni mal-ġenb gewwieni tal-kunjett u mhux direttament fuq il-lajofilizāt. Kull kunjett għandu jiġi rrumblat u mmejjel bil-mod. Il-kunjett m'għandux jiġi mqalleb, mdawwar jew mħawwad.
3. Il-soluzzjoni rikostitwita fiha 5 mg agalsidase beta f'kull ml u tidher bħala soluzzjoni ċara u bla kulur. Il-pH tas-soluzzjoni rikostitwita hi madwar 7.0. Qabel ma ssir aktar dilwazzjoni, is-soluzzjoni rikostitwita f'kull kunjett għandha tiġi eżaminata b'mod viżiv għal frak jew tibdil fil-kulur. Is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża jekk jidhru xi frak jew jekk is-soluzzjoni bidlet il-kulur.
4. Wara r-rikostituzzjoni huwa rakkomandat li wieħed għandu jiddilwa immedjatament il-kunjetti biex jimminimizza l-formazzjoni ta' proteini maż-żmien.
5. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jiġix użat jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Dilwazzjoni

6. Qabel maż-żid il-volum rikostitwit ta' Fabryzyme għad-doża tal-pazjent, huwa rakkomandat li tneħhi volum ugwali ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.9% sodium chloride, minn ġol-borża tal-infużjoni.
7. L-ispazju tal-arja fil-borża tal-infużjoni għandu jitneħħa biex timminimizza l-wiċċ bejn l-arja u l-likwidu.
8. 1.0 ml (ugwali għal 5 mg) ta' soluzzjoni rikostitwita għandu jitneħħa bil-mod minn kull kunjett sakemm iġġib il-volum totali meħtieġ biex tagħmel id-doża tal-pazjent. Labar bil-filters m'għandhomx jintużaw u għandu jiġi evitat li tinholoq ir-ragħwa.
9. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi injettata bil-mod direttament fis-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.9% sodium chloride (mhux f'xi spażju tal-arja li jkun fadal) għal konċentrazzjoni finali ta' bejn 0.05 mg/ml u 0.7 mg/ml. Il-volum totali ta' 0.9% soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride (bejn 50 u 500 ml) għandu jiġi ddeterminat skont id-doża individwali. Għal dozi anqas minn 35 mg għandu jiġi użat minimu ta' 50 ml, għal dozi ta' 35 sa 70 mg għandu jiġi użat minimu ta' 100 ml, għal dozi ta' 70 mg sa 100 mg għandu jiġi użat minimu ta' 250 ml u għal dozi akbar minn 100 mg għandu jiġi użat biss 500 ml. Il-borża tal-infużjoni għandha titqalleb bil-mod jew mmassaġġjata b'mod hafif biex thallat is-soluzzjoni dilwita. Il-borża tal-infużjoni m'għandhiex tiġi mħawda jew b'mod eċċessiv mċaqalqaha.

Kif jinghata

10. Huwa rakkomandat li s-soluzzjoni dilwita tinghata permezz ta' pajp low-protein binding b'filter ta' 0.2 µm sabiex jitneħħew il-particelli tal-proteini li ma jwasslux għal xi telf fl-attività ta' agalsidase beta. Ir-rata inizjali ta' l-infużjoni m'għandix tkun iżjed minn 0.25 mg/min (15 mg/sieġha) Ir-rata tal-infużjoni tista' titnaqqas f'każ ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni.

Wara li tkun stabbilita sew it-toleranza tal-pazjent, ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied b'żidiet ta' 0.05 sa 0.083 mg/min (żidiet ta' 3 sa 5 mg/hr) ma' kull infużjoni sussegwenti. F'provi kliniċi f'pazjenti klassiċi, ir-rata tal-infużjoni żdiedet ftit ftit sabiex laħqet tul minimu ta' sagħtejn. Din

inkisbet wara l-ewwel 8 infużjonijiet b'0.25 mg/min (15 mg/siegħa), mingħajr ebda IARs, bidla fir-rata tal-infużjoni, jew interruzzjoni tal-infużjoni. Aktar tnaqqis fil-ħin tal-infużjoni għal 1.5 sigħat ingħata għal pazjenti mingħajr ebda IARs godda waqt l-aħħar 10 infużjonijiet jew avvenimenti avversi serji rrapportati waqt l-aħħar 5 infużjonijiet. Kull zieda fir-rata ta' 0.083 mg/min (~5 mg/siegħa) inżammet għal 3 infużjonijiet konsekuttivi, mingħajr ebda IARs godda, bidla fir-rata tal-infużjoni jew interruzzjoni fl-infużjoni, qabel zidiet sussegwenti fir-rata.

Għal pazjenti li jiżnu < 30 kg, ir-rata massima ta' infużjoni għandha tibqa' ta' 0.25 mg/min (15 mg/siegħa).