

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fabrazyme 35 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Fabrazyme 5 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Fabrazyme 35 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka lieku Fabrazyme obsahuje nominálnu hodnotu 35 mg betaagalzidázy. Po rekonštitúcii so 7,2 ml vody na injekcie obsahuje každá injekčná liekovka lieku Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) betaagalzidázy. Rekonštituovaný roztok sa musí ďalej riediť (pozri časť 6.6).

Fabrazyme 5 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka lieku Fabrazyme obsahuje nominálnu hodnotu 5 mg betaagalzidázy. Po rekonštitúcii s 1,1 ml vody na injekcie obsahuje každá injekčná liekovka lieku Fabrazyme 5 mg/ml betaagalzidázy. Rekonštituovaný roztok sa musí ďalej riediť (pozri časť 6.6).

Betaagalzidáza je rekombinantná forma ľudskej α -galaktozidázy A a je vyrábaná rekombinantnou DNA technológiou za použitia cicavčej bunkovej kultúry ovária čínskeho morčat'a (Chinese Hamster Ovary, CHO). Poradie aminokyselín rekombinantnej formy a tiež poradie nukleotidov, ktorým je zakódované, sú identické s prirodzenou formou α -galaktozidázy A.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely až sivobiely, lyofilizát alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fabrazyme je indikovaný pre dlhodobú enzýmovú substitučnú liečbu u pacientov s potvrdenou diagnózou Fabryho choroby (deficit α -galaktozidázy A).

Fabrazyme je indikovaný u dospelých, detí a dospievajúcich vo veku 8 rokov a viac.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom Fabrazyme sa má uskutočniť pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s Fabryho chorobou, alebo s inými dedičnými metabolickými chorobami.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Fabrazyme je 1 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná raz za každé dva týždne ako intravenózna infúzia.

O infúzii Fabrazymu doma možno uvažovať u pacientov, ktorí infúzie dobre tolerujú. Rozhodnutie ponechať výkon infúzie doma na pacientovi treba vykonať po zhodnotení a odporúčaní ošetrojúceho lekára. Pacienti, ktorí počas infúzie doma zaznamenajú nežiaduce udalosti, musia **infúziu okamžite**

ukončiť a vyhľadať pomoc lekára. Ďalšie infúzie môže byť potrebné vykonať na klinike. Pri infúziách doma dávka a rýchlosť infúzie majú zostať stále a nemajú sa meniť bez dohľadu lekára.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou insuficienciou nie sú potrebné úpravy dávok.

Porucha funkcie pečene

Štúdie u pacientov s pečňovou insuficienciou neboli vykonané.

Staršie osoby

Bezpečnosť a účinnosť lieku Fabrazyme u pacientov starších ako 65 rokov nebola stanovená. U týchto pacientov nemôžu byť odporúčané žiadne dávkovacie režimy.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Fabrazymu u detí vo veku od 0 do 7 rokov nebola ešte stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú popísané v častiach 5.1 a 5.2, ale pre deti vo veku od 5 do 7 rokov nemožno dať žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania. U detí vo veku od 0 do 4 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Pre deti vo veku 8 – 16 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

U pacientov s telesnou hmotnosťou < 30 kg má byť maximálna rýchlosť infúzie 0,25 mg/min. (15 mg/hod.).

Spôsob podania

Fabrazyme sa má podávať ako intravenózna (i.v.) infúzia.

Začiatková rýchlosť i.v. infúzie nemá byť vyššia ako 0,25 mg/min. (15 mg/hod.). V prípade reakcií súvisiacich s podávaním infúzie sa môže rýchlosť infúzie spomaliť.

Po potvrdení dobrej znášanlivosti pacienta, sa môže rýchlosť infúzie zvyšovať v prírastkoch o 0,05 až 0,083 mg/min. (prírastky 3 až 5 mg/hod.) pri každom ďalšom podaní infúzie. V klinických skúšaníach s klasickými pacientmi sa na dosiahnutie minimálneho trvania infúzie 2 hodiny rýchlosť infúzie zvyšovala postupne. To sa dosiahlo po 8 úvodných infúziách s rýchlosťou 0,25 mg/min. (15 mg/hod.) bez akýchkoľvek IARs, zmeny rýchlosti infúzie alebo prerušenia podávania infúzie. Ďalšie skrátenie času podávania infúzie na 1,5 hodiny bolo povolené u pacientov bez nových IARs počas posledných 10 infúzií alebo u pacientov s hlásenými závažnými nežiaducimi udalosťami počas posledných 5 infúzií. Každý prírastok rýchlosti o 0,083 mg/min. (~5 mg/hod.) sa udržiaval počas 3 po sebe nasledujúcich infúzií bez akýchkoľvek nových IARs, zmeny rýchlosti infúzie alebo prerušenia podávania infúzie pred následnými zvýšeniami rýchlosti.

Pokyny na prípravu a nariedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Život ohrozujúca precitlivenosť (anafylaktická reakcia) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Imunogenita

Keďže betaalgidáza (r-haGAL) je rekombinantný proteín, očakáva sa tvorba IgG protilátok u pacientov s nízkou aktivitou alebo bez reziduálnej aktivity enzýmu. U väčšiny pacientov sa IgG protilátky proti r-haGAL vytvoria zvyčajne do 3 mesiacov po prvej infúzii lieku Fabrazyme.

Postupom času väčšina séropozitívnych pacientov vykazovala v klinických skúškach klesajúci trend v titroch (na základe ≥ 4 -násobného zníženia titru od merania v najvyššom bode až po posledné meranie) (40 % pacientov), toleranciu (nedetekovateľné množstvo protilátok potvrdené 2 následnými rádioimunoprecipitačnými (RIP) analýzami) (14 % pacientov) alebo ustálený stav (plató) (35 % pacientov).

Reakcie spojené s infúziou

U pacientov s protilátkami proti r-hαGAL je zvýšená pravdepodobnosť výskytu reakcií spojených s infúziou (infusion-associated reactions, IARs), ktoré sú definované ako výskyt akejkoľvek nežiaducej udalosti v deň aplikácie infúzie. Títo pacienti musia byť pri opakovanom podaní betaagalzidázy liečení s opatrnosťou (pozri časť 4.8). Je potrebné pravidelné monitorovanie statusu protilátok.

V klinických skúškach, sa u šesťdesiatšedem percent (67 %) pacientov vyskytla minimálne jedna reakcia spojená s infúziou (pozri časť 4.8). Frekvencia IARs s časom klesala. Pacienti, u ktorých došlo v priebehu klinických štúdií k miernym alebo stredne závažným reakciám spojených s infúziou pri liečbe betaagalzidázou, pokračovali v liečbe po znížení rýchlosti infúzie (~0,15 mg/min; 10 mg/hod.) a/alebo po podaní antihistaminík, paracetamolu, ibuprofenu a/alebo kortikosteroidov pred liečbou.

Precitlivenosť

Tak, ako u každého proteínového lieku na intravenózne použitie, je možný vznik reakcií z precitlivenosti alergického typu.

U malého počtu pacientov sa vyskytli reakcie naznačujúce okamžitú hypersenzitivitu (typu I). Ak sa vyskytne závažná alergická reakcia alebo reakcia anafylaktického typu, je potrebné zväziť okamžité prerušenie podávania lieku Fabrazyme a začať príslušnú liečbu. Je potrebné zachovávať súčasné lekárske štandardy pre akútnu liečbu. V klinickej skúške bol pod dohľadom Fabrazyme opakovane podaný všetkým 6 pacientom pozitívnym na IgE protilátky alebo mali pozitívny kožný test na Fabrazyme. V tejto skúške bola počiatočne znovu podaná nízka dávka lieku a pri nižšej rýchlosti infúzie ($1/2$ terapeutickú dávku s $1/25$ počiatočnou štandardnou odporúčanou rýchlosťou). Ak pacient znáša infúziu, môže byť dávka zvýšená až na terapeutickú dávku 1 mg/kg a rýchlosť infúzie môže byť, podľa znášanlivosti, pomaly so stúpajúcim titrom zvýšená.

Pacienti s pokročilým ochorením obličiek

Účinnosť liečby liekom Fabrazyme na obličky môže byť obmedzená u pacientov s pokročilým ochorením obličiek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie a *in vitro* štúdie na metabolizmus. Na základe metabolizmu betaagalzidázy nie je pravdepodobné, že by dochádzalo k interakciám medzi betaagalzidázou a liekmi metabolizovanými cez cytochróm P450.

Fabrazyme sa nemá podávať s chlorochínom, amiodarónom, benochínom alebo gentamycínom vzhľadom na teoretické riziko inhibície intracelulárnej aktivity α -galaktozidázy A.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití betaagalzidázy u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Fabrazyme počas gravidity.

Dojčenie

Betaagalzidáza sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Účinok betaagalzidázy u dojčených novorodencov/dojčiat nie je známy. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu liekom Fabrazyme sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nevykonalí sa žiadne štúdie, ktoré by hodnotili možný vplyv lieku Fabrazyme na poškodenie fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fabrazyme môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje v deň podania, lebo sa môže vyskytnúť závrat, ospalosť, vertigo a mdloba (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Keďže betaagalzidáza (r-h α GAL) je rekombinantný proteín, vznik protilátok IgG sa predpokladá u pacientov s nízkou alebo žiadnou reziduálnou enzýmovou aktivitou. U pacientov s protilátkami proti r-h α GAL je vyšší potenciál vzniku reakcií spojených s infúziou. Reakcie naznačujúce okamžitú precitlivosť (typu I) boli hlásené u nízkeho počtu pacientov (pozri časť 4.4).

K veľmi častým nežiaducim reakciám patria triaška, pyrexia, pocit chladu, nauzea, vracanie, bolesť hlavy a parestézia. Šesťdesiatšesť percent (67 %) pacientov zaznamenalo najmenej jednu reakciu spojenú s infúziou. Anafylaktoidné reakcie boli hlásené po uvedení lieku na trh.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, hlásené z klinických skúšok celkom u 168 pacientov (154 mužov a 14 žien) liečených liekom Fabrazyme podávaným v dávke 1 mg/kg každé 2 týždne minimálne jednou infúziou až po dobu maximálne 5 rokov, sú uvedené podľa jednotlivých orgánových tried a frekvencie (veľmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$ a menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) v nasledujúcej tabuľke. Výskyt nežiaducej reakcie je u jednotlivých pacientov definovaný ako menej častý na základe relatívne malého počtu liečených pacientov. V nižšie uvedenej tabuľke sú v kategórii frekvencie „neznáme“ (z dostupných údajov) uvedené aj nežiaduce reakcie hlásené len počas obdobia po uvedení na trh. Nežiaduce reakcie boli z hľadiska svojej závažnosti väčšinou mierne až stredne ťažké.

Incidencia nežiaducich reakcií liečby liekom Fabrazyme

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy		nazofaryngitída	rinitída	
Poruchy imunitného systému				anafylaktoidná reakcia
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, parestézia	závraty, somnolencia, hypoestézia, pocit pálenia, letargia, synkopa	hyperestézia, tremor	
Poruchy oka	---	zvýšené slzenie	svrbenie očí, očná hyperémia	
Poruchy ucha a labyrintu	---	hučanie v ušiach, vertigo	opuch ucha, bolesť ucha	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	---	tachykardia, palpitácie, bradykardia	sínusová bradykardia	
Poruchy ciev	---	sčervenanie, hypertenzia, bledosť, hypotenzia, návaly horúčavy	periférne pociťovanie chladu	---
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	---	dyspnoe, kongescia nosovej sliznice, stiahnutie hrdla, sipot, kašeľ, zhoršené dyspnoe	bronchospazmus, faryngolaryngeálna bolesť, rinorea, tachypnoe, kongescia horných dýchacích ciest	hypoxia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, vracanie	bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, abdominálny diskomfort, žalúdočný diskomfort, orálna hypoestézia, hnačka	dyspepsia, dysfágia	---
Poruchy kože a podkožného tkaniva	---	pruritus, urtikária, vyrážka, erytém, generalizovaný pruritus, angioneurotický edém, opuch tváre, makulárno-papulózna vyrážka	livedo reticularis, erytematózna vyrážka, svrbiaca vyrážka, škvrny na pokožke, kožný diskomfort	leukocytoklastická vaskulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	---	bolesť v končatinách, myalgia, bolesť chrbta, svalové kŕče, artralgia, napnutie svalov, muskuloskeletárna stuhnutosť	muskuloskeletárna bolesť	---

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	triaška, pyrexia, pocit chladu	únava, diskomfort na hrudníku, pocit horúčavy, periférny edém, bolesť, asténia, bolesť na hrudníku, opuch tváre, hypertermia	pocit horúčavy a chladu, ochorenie podobné chrípke, bolesť v mieste infúzie, reakcia v mieste infúzie, trombóza v mieste infúzie, nevoľnosť, edém	---
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				pokles nasýtenia kyslíkom
Pre účely tejto tabuľky sa ≥ 1 % definuje ako reakcie vyskytujúce sa u 2 a viac pacientov. Terminológia nežiaducich reakcií je vytvorená na základe Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).				

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie spojené s infúziou

Reakcie spojené s infúziou pozostávajú najčastejšie z horúčky a triašky. Ďalšie príznaky tvorili mierna alebo stredne ťažká dyspnoe, hypoxia (pokles nasýtenia kyslíkom), pocit tlaku v hrdle, diskomfort na hrudníku, sčervenanie, pruritus, urtikária, edém tváre, angioneurotický edém, rinitída, bronchospazmus, tachypnoe, sipot, hypertenzia, hypotenzia, tachykardia, palpitácie, bolesti brucha, nauzea, vracanie, bolesti súvisiace s infúziou vrátane bolestí končatín, myalgia a bolesti hlavy.

Reakcie spojené s infúziou boli zvládnuté znížením rýchlosti infúzie spolu s podaním nesteroidných antiflogistík, antihistaminík a/alebo kortikosteroidov. U šesťdesiatšedem percent (67 %) pacientov sa vyskytla minimálne jedna reakcia spojená s infúziou. Frekvencia týchto reakcií s časom klesala. Väčšina týchto reakcií sa dá prisudzovať tvorbe protilátok IgG a/alebo aktivácii komplementu. U obmedzeného počtu pacientov boli nájdené IgE protilátky (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Na základe obmedzených informácií z klinických skúšaní sa predpokladá, že bezpečnostný profil liečby liekom Fabrazyme u pediatrických pacientov vo veku od 5 do 7 rokov, liečených dávkou buď 0,5 mg/kg každé 2 týždne alebo 1,0 mg/kg každé 4 týždne je podobný profilu pacientov (nad 7 rokov) liečených dávkou 1,0 mg/kg každé 2 týždne.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách sa použili dávky až do 3 mg/kg telesnej hmotnosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, enzýmy.
ATC kód: A16AB04.

Fabryho choroba

Fabryho choroba je dedičné heterogénne a multisystémové progresívne ochorenie, postihujúce mužov aj ženy. Je charakterizovaná deficitom α -galaktozidázy. Znížená alebo chýbajúca aktivita α -galaktozidázy má za následok prítomnosť zvýšených koncentrácií GL-3 a s tým spojenú jeho rozpustnú formu lyzo-GL-3 v plazme a hromadenie globotriaosylceramidu (GL-3) v lyzozómoch viacerých typoch buniek, vrátane buniek endotelu a parenchýmu, čo môže v konečnom štádiu viesť k život ohrozujúcim klinickým stavom v dôsledku obličkových, srdcových alebo cerebrovaskulárnych komplikácií.

Mechanizmus pôsobenia

Odôvodnenie pre enzýmovú substitučnú liečbu spočíva v obnovení úrovne enzymatickej aktivity, dostatočnej na hydrolýzu akumulovaného substrátu, čím sa predchádza, stabilizuje, alebo odvracia progresívne zhoršovanie funkcií týchto orgánov skôr, ako sa objavia ireverzibilné poškodenia.

Po intravenózne infúzii sa betaagalzidáza rýchlo odstraňuje z obehu a je vychytávaná cievnym endotelom a bunkami parenchýmu do lyzozómov, pravdepodobne pomocou manózo-6-fosfátu, manózy a receptormi pre asialoglykoproteín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť Fabrazyme bola stanovená v dvoch štúdiách s deťmi, v jednej štúdii zameranej na určenie dávky, v dvoch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách, v jednej otvorenej rozširujúcej štúdii u pacientov mužského aj ženského pohlavia a v publikovanej vedeckej literatúre.

V štúdii na určenie dávky boli vyhodnocované účinky dávok 0,3; 1,0 a 3,0 mg/kg podávané raz každé dva týždne a dávky 1,0 a 3,0 mg/kg podávané raz každé dva dni. Pri všetkých dávkach bolo v obličkách, srdci, pokožke a plazme pozorované zníženie GL-3. Odstraňovanie plazmového GL-3 bolo uskutočnené v závislosti na dávke; pri dávke 0,3 mg/kg bolo odstraňovanie menej konzistentné. Okrem toho záviseli od dávky aj reakcie spojené s infúziou.

V prvej placebom kontrolovanej klinickej štúdii s 58 pacientmi s Fabryho chorobou s klasickým fenotypom (56 mužov a 2 ženy) bol Fabrazyme účinný pri odstraňovaní GL-3 z vaskulárneho endotelu obličiek po liečbe trvajúcej 20 týždňov. Tento klírens sa dosiahol u 69 % (20/29) pacientov liečených liekom Fabrazyme, avšak nebol pozorovaný v placebo skupine ($p < 0,001$). Tento nález bol podporený štatisticky signifikantným kombinovaným poklesom inklúzií GL-3 v obličkách, srdci a koži a v jednotlivých orgánoch u pacientov liečených betaagalzidázou v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo ($p < 0,001$). Trvalý klírens GL-3 z cievneho endotelu obličiek po liečbe betaagalzidázou bol do väčších detailov preukázaný v otvorenej rozširujúcej štúdii. Toto bolo preukázané u 47 zo 49 pacientov (96 %) s dostupnými údajmi v 6. mesiaci a u 8 z 8 pacientov (100 %) s dostupnými údajmi na konci štúdie (celkovo až 5 rokov liečby). Klírens GL-3 bol taktiež preukázaný v niektorých ďalších typoch buniek obličiek. Plazmatické hladiny GL-3 sa počas liečby rýchle normalizovali a zostali normálne počas 5 rokov.

Funkcia obličiek, meraná glomerulárnou filtráciou a hladinou kreatinínu v sére ako aj proteinúriou, zostala stabilná u väčšiny pacientov. Avšak, účinok liečby liekom Fabrazyme na funkciu obličiek bol obmedzený u niektorých pacientov s pokročilým ochorením obličiek.

Aj keď nebola prevedená žiadna špecifická štúdia na určenie účinkov na neurologické príznaky a symptómy, výsledky taktiež naznačujú, že sa u pacientov môže dosiahnuť zmenšenie bolesti a zvýšenie kvality života po substitučnej liečbe náhradou enzýmu.

V ďalšej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii vykonanej s 82 pacientmi s Fabryho chorobou s klasickým fenotypom (72 mužov a 10 žien) sa hodnotilo, či Fabrazyme znižuje výskyt obličkových, srdcových alebo cerebrovaskulárnych ochorení a úmrtí z týchto príčin. U pacientov liečených Fabrazymom bol počet klinických zásahov významne nižší ako u pacientov užívajúcich

placebo (zníženie rizika = 53 % cieľová populácia ($p=0,0577$); zníženie rizika = 61 % protokolárna populácia ($p=0,0341$)). Tieto výsledky boli rovnaké medzi jednotlivými skupinami obličkových, srdcových alebo cerebrovaskulárnych ochorení.

Dve veľké observačné štúdie sledovali skupinu pacientov ($n = 89$ až 105), ktorí dostávali štandardnú dávku Fabrazymu ($1,0$ mg/kg každé 2 týždne) alebo zníženú dávku Fabrazymu ($0,3$ - $0,5$ mg/kg každé 2 týždne) a následne boli prevedení na agalzidázu alfa ($0,2$ mg/kg každé 2 týždne) alebo boli priamo prevedení na agalzidázu alfa ($0,2$ mg/kg každé 2 týždne). Vzhľadom k observačnému, multicentrickému dizajnu týchto štúdií založenému na reálnej klinickej praxi existujú matúce faktory ovplyvňujúce interpretáciu výsledkov, vrátane výberu pacientov a zaradenia do liečebných skupín a dostupných parametrov medzi centrami v čase. Vzhľadom k vzácnosti výskytu Fabryho choroby sa populácia v observačných štúdiách prekrývala a liečebné skupiny v príslušných štúdiách boli malé. Okrem toho zostala väčšina pacientov so závažnejším priebehom ochorenia, zvlášť muži, na štandardnej dávke Fabrazymu, zatiaľ čo pacienti s menej závažným priebehom ochorenia a ženy boli častejšie prevádzaní na inú liečbu. Porovnania medzi skupinami sa preto musia interpretovať s opatrnosťou.

U skupiny pacientov užívajúcich štandardnú dávku Fabrazymu neboli preukázané žiadne významné zmeny funkcie srdca, obličiek alebo neurologických orgánov ani v príznakoch súvisiacich s Fabryho chorobou. Podobne neboli pozorované žiadne významné zmeny srdcových alebo neurologických funkcií u pacientov v skupine so znižujúcou sa dávkou Fabrazymu. U pacientov liečených nižšou dávkou ($p < 0,05$) však bolo pozorované zhoršenie renálnych parametrov, meraných odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (eGFR). Ročné poklesy eGFR boli zmiernené u pacientov, ktorí boli prevedení späť na štandardnú dávku Fabrazymu. Tieto výsledky zodpovedali výsledkom získaným v rámci 10-ročného sledovania v kanadskom registri Fabryho choroby.

V observačných štúdiách bol pozorovaný zvýšený výskyt symptómov súvisiacich s Fabryho chorobou (napr. gastrointestinálna bolesť, hnačka) u pacientov, ktorí dostávali zníženú dávku betaagalzidázy.

Po uvedení lieku na trh boli získané aj skúsenosti od pacientov, ktorí začali s liečbou liekom Fabrazyme s dávkou 1 mg/kg každé 2 týždne a potom dostávali dlhšiu dobu zníženú dávku. U niektorých týchto pacientov bolo spontánne hlásené zvýšenie nasledujúcich príznakov: bolesť, parestézia a hnačka, ako aj srdcové prejavy, prejavy centrálného nervového systému a obličiek. Tieto hlásené príznaky boli podobné ako prirodzený priebeh Fabryho choroby.

V analýze vykonanej v registri Fabryho choroby bola incidencia (95 % interval spoľahlivosti) prvej závažnej klinickej príhody u klasických pacientov mužského pohlavia liečených Fabrazymom s pretrvávajúcimi IgG protilátkami proti antiagalzidáze beta $43,98$ ($18,99$; $86,66$), $48,60$ ($32,03$; $70,70$), a $56,07$ ($30,65$; $94,07$) na $1\,000$ osobo-rokov v skupine s nízkym, stredným a vysokým titrom. Tieto pozorované rozdiely neboli štatisticky významné.

Pediatrická populácia

V jednej otvorenej pediatrickej štúdii, bolo šesťnásť pacientov s Fabryho chorobou ($8 - 16$ rokov; 14 chlapcov a 2 dievčatá) liečených po dobu jedného roka dávkou $1,0$ mg/kg každé 2 týždne. Klírens GL-3 v povrchovom cievnom endotele bol preukázaný u všetkých pacientov, u ktorých bola pozorovaná akumulácia GL-3 pri základnom meraní. U 2 dievčat bola pozorovaná nízka alebo žiadna akumulácia GL-3 v povrchovom cievnom endotele pri základnom meraní. Z tohto dôvodu je možné tento záver vzťahovať len na pacientov mužského pohlavia.

V ďalšej 5 ročnej otvorenej pediatrickej štúdii bolo randomizovaných 31 pacientov mužského pohlavia vo veku od 5 do 18 rokov pred objavením sa klinických príznakov týkajúcich sa hlavných orgánov a liečených s dvomi nižšími dávkovacími režimami betaagalzidázy, $0,5$ mg/kg každé 2 týždne alebo $1,0$ mg/kg každé 4 týždne. Výsledky boli medzi oboma liečenými skupinami podobné. Skóre GL-3 povrchového kapilárneho endotelu pokožky bolo zredukované alebo udržiavané na nule vo všetkých časových bodoch od vstupného vyšetrenia po ukončenie liečby u $19/27$ pacientov, ktorí dokončili štúdiu bez zvýšenia dávky. Z podskupiny 6 pacientov boli získané obidve základné merania

a 5-ročné biopsie obličiek: u všetkých bolo skóre GL-3 povrchového kapilárneho endotelu zredukované na nulu, ale boli pozorované vysoko variabilné účinky u GL-3 podocyty, so znížením u 3 pacientov. Desat' (10) pacientov splnilo protokolom dané kritériá zvýšenia dávky, dvaja (2) mali zvýšenú dávku oproti odporúčanej dávke 1,0 mg/kg každé 2 týždne.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznom podaní betaagalzidázy dospelým pacientom v dávkach 0,3 mg; 1 mg a 3 mg/kg telesnej hmotnosti sa zvýšili hodnoty plochy pod krivkou (AUC) viac ako proporcionálne podanej dávke, vzhľadom na pokles klírensu, čo ukazuje na saturovaný klírens. Polčas vylučovania bol závislý na dávke a pohyboval sa medzi 45 – 100 minútami.

Po intravenóznom podaní betaagalzidázy dospelým pacientom v infúzii po dobu asi 300 minút a v dávke 1 mg/kg telesnej hmotnosti každé dva týždne, sa pohybovali priemerné C_{max} plazmatických koncentrácií od 2000 – 3500 ng/ml a AUC_{inf} medzi 370 – 780 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$. Vss kolísal medzi 8,3 – 40,8 l, plazmatický klírens medzi 119 – 345 ml/min a priemerný polčas vylučovania medzi 80 – 120 minútami.

Betaagalzidáza je bielkovina a očakáva sa, že k jej metabolickej degradácii dochádza peptidovou hydrolýzou. Teda sa neočakáva, že zhoršená funkcia pečene ovplyvní klinicky významne farmakokinetiku betaagalzidázy. Vylučovanie betaagalzidázy obličkami je zrejme iba menej významnou časťou jej odstraňovania.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické parametre lieku Fabrazyme boli taktiež vyhodnotené v dvoch pediatrických štúdiách. V jednej z týchto dvoch štúdií, 15 pediatrických pacientov s dostupnými farmakokinetickými údajmi, vo veku od 8,5 až do 16 rokov, s hmotnosťou 27,1 až 64,9 kg, bolo liečených dávkou 1,0 mg/kg každé 2 týždne. Hmotnosť nemala vplyv na klírens betaagalzidázy v tejto populácii pacientov. Základná hladina CL bola 77 ml/min s Vss 2,6 l; polčas bol 55 min. Po IgG sérokonverzii klesol CL na 35 ml/min, Vss vzrástol na 5,4 l a polčas stúpol na 240 min. Sieťový efekt týchto zmien po sérokonverzii bol 2- až 3-násobný nárast expozície na základe AUC a C_{max} . Po sérokonverzii sa pri zvýšených dávkach nepozorovali u pacientov žiadne nečakané okolnosti týkajúce sa bezpečnosti. V inej štúdii s 30 pediatrickými pacientmi s dostupnými farmakokinetickými údajmi, vo veku od 5 do 18 rokov, liečenými dvomi nižšími dávkovacími režimami od 0,5 mg/kg každé 2 týždne a 1,0 mg/kg každé 4 týždne, bol priemerný CL 4,6 a 2,3 ml/min/kg, v uvedenom poradí, priemerný Vss bol 0,27 a 0,22 l/kg, v uvedenom poradí a priemerný polčas eliminácie bol 88 a 107 minút, v uvedenom poradí. Po sérokonverzii IgG sa nepozorovala žiadna zjavná zmena v CL (+ 24 % a + 6 %, v uvedenom poradí), kým Vss bol 1,8 a 2,2-násobne vyšší s výsledným efektom malého poklesu C_{max} (až do – 34 % a – 11 %, v uvedenom poradí) a žiadna zmena v AUC (– 19 % a – 6 %, v uvedenom poradí).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje neodhalili špeciálne riziko u človeka, ako vyplýva zo štúdií sledujúcich farmakológiu bezpečnosti, jednorazovú toxicitu, toxicitu po opakovaných dávkach a toxicitu na vývoj embrya/plodu. Štúdie o iných fázach vývoja neboli vykonané. Genotoxický a karcinogénny potenciál sa nepredpokladá.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339)
heptahydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339)

6.2 Inkompatibility

Pretože nie sú k dispozícii štúdie o kompatibilite, tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi v tej istej infúzii.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Rekonštituované a zriedené roztoky

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Pokiaľ sa nepoužije ihneď, za jeho použitie a podmienky pred použitím lieku zodpovedá používateľ. Rekonštituovaný roztok nemôže byť uchovávaný a ihneď sa má nariediť. Nariedený roztok môže byť uchovávaný najviac 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fabrazyme 35 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok

Fabrazyme 35 mg sa dodáva v 20 ml liekovkách z číreho skla typu I. Uzáver sa skladá zo zátky zo silikonizovaného butylu a z hliníkového uzáveru s plastickým odtrhávacím viečkom.

Veľkosti balenia: 1, 5 a 10 liekoviek v kartónovom obale.
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Fabrazyme 5 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok

Fabrazyme 5 mg sa dodáva v 5 ml liekovkách z číreho skla typu I. Uzáver sa skladá zo zátky zo silikonizovaného butylu a z hliníkového uzáveru s plastickým odtrhávacím viečkom.

Veľkosti balenia: 1, 5 a 10 liekoviek v kartónovom obale.
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prášok na koncentrát na infúzny roztok sa musí rekonštituovať s vodou na injekcie, rozriediť s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného a potom podať intravenóznou infúziou. Použitá má byť aseptická technika.

Počet injekčných liekoviek na rekonštitúciu sa má určiť individuálne podľa telesnej hmotnosti pacienta a príslušné množstvo liekoviek sa má vybrať z chladničky, aby dosiahli izbovú teplotu (počas približne 30 minút). Každá injekčná liekovka lieku Fabrazyme je určená iba na jednorazové použitie.

Rekonštitúcia

Fabrazyme 35 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka Fabrazyme 35 mg sa musí rekonštituovať so 7,2 ml vody na injekcie. Má sa zabrániť silnému dopadu vody na injekcie na prášok a peneniu roztoku. Dosiahnete toho pomalým pridávaním (po kvapkách) vody na injekcie po stenách injekčnej liekovky, nie priamo na lyofilizát.

Každá injekčná liekovka sa má premiešať miernym rotačným pohybom a nakláňaním zo strany na stranu. Injekčná liekovka sa nemá prevracať, prudko otáčať ani trepať.

Fabrazyme 5 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka Fabrazyme 5 mg musí byť rekonštituovaná s 1,1 ml vody na injekcie. Má sa zabrániť silnému dopadu vody na injekcie na prášok a peneniu roztoku. Dosiahnete toho pomalým pridávaním (po kvapkách) vody na injekcie po stenách injekčnej liekovky, nie priamo na lyofilizát. Každá injekčná liekovka sa má premiešať miernym rotačným pohybom a nakláňaním zo strany na stranu. Injekčná liekovka sa nemá prevracať, prudko otáčať ani trepať.

Rekonštituovaný roztok obsahuje 5 mg betaagalzidázy v jednom ml a vyzerá ako číry bezfarebný roztok. Rekonštituovaný roztok má pH približne 7,0. Pred ďalším riedením má byť rekonštituovaný roztok v každej injekčnej liekovke vizuálne skontrolovaný na prítomnosť častíc látky a zmenu farby. Roztok, ktorý obsahuje častice alebo ktorý má zmenenú farbu, sa nemá používať.

Po rekonštitúcii sa odporúča ihneď rozpustiť obsah injekčnej liekovky, aby sa minimalizoval na čase závislý vznik bielkovinových častíc.

Riedenie

Fabrazyme 35 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok

Pred pridaním rekonštituovaného lieku Fabrazyme v objeme požadovanom pre dávku pacienta sa odporúča z infúzneho vaku odobrať zodpovedajúci objem 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného.

Z infúzneho vaku sa má odstrániť nadbytočný vzduch, aby sa minimalizovala plocha rozhrania vzduch/kvapalina.

Pomaly sa má odobrať 7,0 ml (zodpovedá 35 mg) rekonštituovaného roztoku z každej injekčnej liekovky, až kým dosiahnete celkový objem potrebný pre dávku pacienta. Filtračné ihly sa nemajú používať a má sa zabrániť speneniu roztoku.

Rekonštituovaný roztok sa má pomaly vstreknúť priamo do 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (nie do zostávajúceho vzduchového priestoru) na konečnú koncentráciu v rozmedzí od 0,05 mg/ml do 0,7 mg/ml. Celkový objem 0,9 % roztoku chloridu sodného pre infúziu (v rozmedzí medzi 50 a 500 ml) sa má stanoviť podľa individuálnej dávky. Pre dávky nižšie ako 35 mg sa má použiť minimálne 50 ml, pre dávky od 35 do 70 mg sa má použiť minimálne 100 ml, pre dávky od 70 do 100 mg sa má použiť minimálne 250 ml a pre dávky vyššie ako 100 mg sa má použiť jedine 500 ml. Infúzny vak sa má opatrne prevracať alebo mierne stláčať za účelom premiešania nariedeného roztoku. Infúznym vakom sa nemá triasť alebo nadmerne trepať.

Fabrazyme 5 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok

Pred pridaním rekonštituovaného lieku Fabrazyme v objeme požadovanom pre dávku pacienta sa odporúča z infúzneho vaku odobrať zodpovedajúci objem 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného.

Z infúzneho vaku sa má odstrániť nadbytočný vzduch, aby sa minimalizovala plocha rozhrania vzduch/kvapalina.

Pomaly sa má odobrať 1,0 ml (odpovedá 5 mg) rekonštituovaného roztoku z každej injekčnej liekovky, až kým dosiahnete celkový objem potrebný pre dávku pacienta. Filtračné ihly sa nemajú používať a má sa zabrániť speneniu roztoku.

Rekonštituovaný roztok sa má pomaly vstreknúť priamo do 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (nie do zostávajúceho vzduchového priestoru) na konečnú koncentráciu v rozmedzí od 0,05 mg/ml do 0,7 mg/ml. Celkový objem 0,9 % roztoku chloridu sodného pre infúziu (v rozmedzí

medzi 50 a 500 ml) sa má stanoviť podľa individuálnej dávky. Pre dávky nižšie ako 35 mg sa má použiť minimálne 50 ml, pre dávky od 35 do 70 mg sa má použiť minimálne 100 ml, pre dávky od 70 do 100 mg sa má použiť minimálne 250 ml a pre dávky vyššie ako 100 mg sa má použiť jedine 500 ml. Infúzny vak sa má opatrne prevracať alebo mierne stláčať za účelom premiešania nariedeného roztoku. Infúznym vakom sa nemá triasť alebo nadmerne trepať.

Podávanie

Odporúča sa podávať nariedený roztok cez prietokový 0,2 µm filter s nízkou väzbou bielkovín, ktorý odstráni prípadné bielkovinové častice, avšak neznižuje aktivitu betaagalidázy. Počiatočná rýchlosť i.v. infúzie nemá byť vyššia ako 0,25 mg/min. (15 mg/hod.). Rýchlosť infúzie sa môže spomaliť v prípade reakcií súvisiacich s podávaním infúzie.

Po potvrdení dobrej znášanlivosti pacienta, sa môže rýchlosť infúzie zvyšovať v prírastkoch o 0,05 až 0,083 mg/min. (prírastky 3 až 5 mg/hod.) pri každom ďalšom podaní infúzie. V klinických skúšaniach s klasickými pacientmi sa na dosiahnutie minimálneho trvania infúzie 2 hodiny rýchlosť infúzie zvyšovala postupne. To sa dosiahlo po 8 úvodných infúziách s rýchlosťou 0,25 mg/min. (15 mg/hod.) bez akýchkoľvek IARs, zmeny rýchlosti infúzie alebo prerušenia podávania infúzie. Ďalšie skrátenie času podávania infúzie na 1,5 hodiny bolo povolené u pacientov bez nových IARs počas posledných 10 infúzií alebo u pacientov s hlásenými závažnými nežiaducimi udalosťami počas posledných 5 infúzií. Každý prírastok rýchlosti o 0,083 mg/min. (~5 mg/hod.) sa udržiaval počas 3 po sebe nasledujúcich infúzií bez akýchkoľvek nových IARs, zmeny rýchlosti infúzie alebo prerušenia podávania infúzie pred následnými zvýšeniami rýchlosti.

U pacientov s telesnou hmotnosťou < 30 kg má byť maximálna rýchlosť infúzie 0,25 mg/min. (15 mg/hod.).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03. august 2001
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. júl 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA(VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva

Genzyme Corporation
8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue
Framingham
MA 01701
Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii pred uvedením Fabrazymu na trh každého členského štátu musí odsúhlasiť s príslušnou národnou autoritou obsah a formát vzdelávacieho programu, vrátane komunikácie s médiami, spôsobu distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde je Fabrazyme uvedený na trh, bol všetkým zdravotníckym pracovníkom (HCP, Healthcare Professionals), ktorí budú používať Fabrazyme, poskytnutý nasledujúci vzdelávací balíček, ktorý zahŕňa sprievodcu pre zdravotníckeho pracovníka a sprievodcu pre pacienta/ošetrovateľa.

Edukačný materiál pre zdravotníckych pracovníkov:

Edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov pozostávajú z nasledujúcich častí:

- Sprievodca pre zdravotníckeho pracovníka
- Súhrn charakteristických vlastností lieku

Sprievodca pre zdravotníckeho pracovníka:

Aby sa minimalizovalo riziko reakcií z precitlivenosti a chýb medikácie pri nastavení infúzie v domácom prostredí, sprievodca pre zdravotníckeho pracovníka obsahuje nasledujúce kľúčové informácie o bezpečnosti podporujúce zdravotníckych pracovníkov (lekára, ktorý predpisuje Fabrazyme a/alebo osobu, ktorá podáva Fabrazyme) v liečbe pacientov podávaním Fabrazymu v domácom prostredí:

Informácie pre lekárov predpisujúcich Fabrazyme:

- Informácie o riziku chýb medikácie potenciálne súvisiacich s použitím Fabrazymu v domácom prostredí,
- Kritériá pre určenie spôsobilosti na domáce podávanie infúzie,
- Používanie denníka,
- Potrebné informácie o poskytovaní patientskych materiálov všetkým pacientom, ktorí dostávajú infúziu Fabrazymu doma.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí podávajú Fabrazyme:

- Informácie o riziku chýb medikácie potenciálne súvisiacich s použitím Fabrazymu v domácom prostredí so zameraním sa na opatrenia nevyhnutné na prevenciu chýb medikácie, ktoré môžu vzniknúť v domácom prostredí,
- Informácie o riziku reakcií z precitlivenosti, vrátane prejavov a príznakov precitlivenosti a odporúčané opatrenia, keď sa príznaky objavia,
- Používanie denníka,
- Informácie o príprave a podávaní infúzie Fabrazymu
- Školenie o príprave a podávaní infúzie Fabrazymu (pre pacientov, ktorí si budú sami podávať liek),
- Potrebné informácie o poskytovaní patientskych materiálov všetkým pacientom, ktorí dostávajú infúziu Fabrazymu doma.

Edukačný materiál pre pacienta:

Edukačné materiály pre pacienta zahŕňajú nasledujúce prvky:

- Sprievodca pre pacienta
- Písomná informácia pre používateľa

Sprievodca pre pacienta:

Sprievodca pre pacienta obsahuje nasledujúce prvky:

- Informácie o riziku reakcií z precitlivenosti, vrátane prejavov a príznakov precitlivenosti a odporúčané opatrenia, keď sa príznaky objavia,
- Používanie denníka,
- Jasné inštrukcie krok za krokom o rekonštitúcii a podávaní lieku (určené iba pre tých, ktorí si sami podávajú liek).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÝ OBAL (1 LIEKOVKA, 5 LIEKOVIEK, 10 LIEKOVIEK)

1. NÁZOV LIEKU

Fabrazyme 35 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok
betaagalzidáza

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka Fabrazymu obsahuje nominálnu hodnotu 35 mg betaagalzidázy. Po rekonštitúcii so 7,2 ml vody na injekcie obsahuje každá injekčná liekovka Fabrazymu 5 mg/ml (35 mg/7 ml) betaagalzidázy.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

manitol (E421)
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339)
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E339)
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok.
5 injekčných liekoviek s práškom na koncentrát na infúzny roztok.
10 injekčných liekoviek s práškom na koncentrát na infúzny roztok.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jedno použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA,) AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/01/188/001 1 liekovka prášku na koncentrát na infúzny roztok
EU/1/01/188/002 5 liekoviek prášku na koncentrát na infúzny roztok
EU/1/01/188/003 10 liekoviek prášku na koncentrát na infúzny roztok

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Fabrazyme 35 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE LIEKOVKA
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Fabrazyme 35 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok
betaagalzidáza
Vnútrožilové použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KARTÓNOVÝ OBAL (1 LIEKOVKA, 5 LIEKOVIEK, 10 LIEKOVIEK)

1. NÁZOV LIEKU

Fabrazyme 5 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok
betaagalzidáza

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka Fabrazymu obsahuje nominálnu hodnotu 5 mg betaagalzidázy. Po rekonštitúcii s 1,1 ml vody na injekcie obsahuje každá injekčná liekovka Fabrazymu 5 mg/ml betaagalzidázy.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

manitol (E421)
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339)
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E339)
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok.
5 injekčných liekoviek s práškom na koncentrát na infúzny roztok.
10 injekčných liekoviek s práškom na koncentrát na infúzny roztok.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jedno použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/01/188/004 1 liekovka prášku na koncentrát na infúzny roztok
EU/1/01/188/005 5 liekoviek prášku na koncentrát na infúzny roztok
EU/1/01/188/006 10 liekoviek prášku na koncentrát na infúzny roztok

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Fabrazyme 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE LIEKOVKA
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Fabrazyme 5 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok
betaagalzidáza
Vnútrožilové použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Fabrazyme 35 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok betaagalzidáza

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Fabrazyme a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Fabrazyme
3. Ako používať Fabrazyme
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Fabrazyme
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Fabrazyme a na čo sa používa

Fabrazyme obsahuje liečivo betaagalzidázu a používa sa ako liečba, ktorou sa nahrádza enzým pri Fabryho chorobe, kde úroveň aktivity enzýmu α -galaktozidázy chýba, alebo je nižšia ako normálne. Ak máte Fabryho chorobu, nie je z buniek vášho tela odstraňovaná tuková látka nazývaná globotriaosylceramid (GL-3) a tá sa začína zhromažďovať v stene krvných ciev vašich orgánov.

Fabrazyme je indikovaný na dlhodobú enzýmovú substitučnú liečbu u pacientov s potvrdenou diagnózou Fabryho choroby.

Fabrazyme je indikovaný u dospelých, detí a dospievajúcich vo veku 8 rokov a viac.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Fabrazyme

Nepoužívajte Fabrazyme

- ak ste alergický na betaagalzidázu, alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Fabrazyme, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak sa liečite liekom Fabrazyme, môžu sa u vás vyvinúť reakcie spojené s infúziou. Reakcia spojená s infúziou je akýkoľvek vedľajší účinok, ktorý vznikne pri infúzii alebo do konca dňa podania infúzie (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“). Ak zažijete takúto reakciu, musíte **okamžite informovať svojho lekára**. Môžete potrebovať ďalšie lieky na zabránenie vzniku týchto reakcií.

Deti a dospievajúci

U detí vo veku 0-4 roky neboli vykonané žiadne klinické štúdie. Riziká a prínosy Fabrazymu u detí vo veku od 5 do 7 rokov neboli ešte stanovené, a preto tejto vekovej skupine nemožno odporučiť žiadnu dávku.

Iné lieky a Fabrazyme

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate lieky s chlorochínom, amiodarónom, benochínom alebo gentamycínom vzhľadom na teoretické riziko zníženia aktivity betaagalzidázy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

S používaním lieku Fabrazyme u tehotných žien sú obmedzené skúsenosti. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Fabrazyme počas tehotenstva. Liek Fabrazyme prechádza do ľudského materského mlieka. Porozprávajte sa so svojím lekárom o rizikách a prínosoch dojčenia v porovnaní s pokračovaním liečby liekom Fabrazyme. Neboli vykonané štúdie, ktoré by preskúmali účinky lieku Fabrazyme na plodnosť.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, než začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nevedte vozidlo ani neobsluhujte stroje, ak budete mať počas podávania alebo krátko po podaní Fabrazymu závrat, ospalosť alebo mdlobu (pozri časť 4. „Možné vedľajšie účinky“). Povedzte to najprv svojmu lekárovi.

Fabrazyme obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Fabrazyme

Fabrazyme sa podáva infúziou do žily (intravenóznou infúziou). Dodáva sa ako prášok, ktorý sa pred podaním zmieša so sterilnou vodou (pozri v informácii pre zdravotníckych pracovníkov na konci tejto písomnej informácie).

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Fabrazyme sa používa len pod dohľadom lekára, ktorý má znalosti o liečbe Fabryho choroby. Váš lekár môže odporúčať, aby ste sa liečili doma, ak splníte určité kritériá. Ak by ste sa chceli liečiť doma, obráťte sa na svojho lekára.

Odporúčaná dávka lieku Fabrazyme pre dospelých je 1 mg/kg telesnej hmotnosti, jedenkrát každé 2 týždne. U pacientov s ochorením obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávok.

Použitie u detí a dospievajúcich

Odporúčaná dávka lieku Fabrazyme pre deti a dospievajúcich vo veku 8-16 rokov je 1 mg/kg telesnej hmotnosti, jedenkrát každé 2 týždne. U pacientov s ochorením obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávok.

Ak použijete viac Fabrazyme ako máte

Dávky až do 3 mg/kg telesnej hmotnosti sa ukázali ako bezpečné.

Ak zabudnete použiť Fabrazyme

Ak ste vynechali infúziu lieku Fabrazyme, spojte sa so svojím lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

V klinických štúdiách boli vedľajšie účinky pozorované najmä počas podávania lieku pacientom alebo krátko po podaní ("reakcie spojené s infúziou"). U niektorých pacientov boli hlásené závažné alergické reakcie ohrozujúce život pacienta ("anafylaktoidné reakcie"). Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, **obráťte sa okamžite na svojho lekára**.

K veľmi častým príznakom (môžu sa vyskytnúť u viac než 1 z 10 ľudí) patria triaška, horúčka, pocit chladu, nevoľnosť, vracanie, bolesť hlavy a neobvyklé pocity v koži napr. pálenie alebo pichanie. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že zníži rýchlosť infúzie alebo vám podá ďalšie lieky, aby sa také reakcie nevyskytovali.

Zoznam iných vedľajších účinkov:

Časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí):

- | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| • bolesti na hrudníku | • ospalosť | • únava |
| • ťažkosti s dýchaním | • zvýšená srdcová frekvencia | • návaly |
| • bledosť | • bolesti brucha | • bolesti |
| • svrbenie | • bolesti chrbta | • pocit tlaku v hrdle |
| • abnormálne slzenie | • vyrážky | • závraty |
| • pocit slabosti | • nízky tep | • palpitácie |
| • hučanie v ušiach | • letargia | • znížená citlivosť na bolesť |
| • opuch nosových slizníc | • mdloba | • pocity pálenia |
| • hnačka | • kašeľ | • sipot |
| • sčervenanie | • bolesti brucha (diskomfort) | • žihľavka |
| • bolesti svalov | • opuch tváre | • bolesti končatín |
| • zvýšený krvný tlak | • bolesti kĺbov | • zápal nosohltana |
| • náhly opuch tváre alebo hrdla | • znížený krvný tlak | • návaly horúčavy |
| • opuch končatín | • bolesti na hrudníku | • pocity horúčavy |
| • závrat/vertigo | • opuch tváre | • hypertermia |
| • bolesti žalúdka | • zhoršenie ťažkostí pri dýchaní | • znížená citlivosť úst |
| • svalové kŕče | • svalová stuhnutosť | • stuhnutosť kostí, svalov a kĺbov |

Menej časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí):

- | | | |
|------------------------------|--|--|
| • triaška | • svrbenie očí | • nízka srdcová frekvencia v dôsledku porúch vedenia |
| • začervenanie očí | • opuch uší | • zvýšená citlivosť na bolesť |
| • bolesť v ušiach | • kŕč svalstva priedušiek (bronchospazmus) | • opuch horných dýchacích ciest |
| • bolesti hrdla | • nádcha | • červená vyrážka |
| • zrýchlené dýchanie | • bolesti na srdci | • zmena sfarbenia kože (fialové škvrny) |
| • svrbivá vyrážka | • nepríjemné pocity v pokožke (diskomfort) | • chladné končatiny |
| • pocity tepla a chladu | • bolesť kostí, svalov a kĺbov | • zrážanie krvi v mieste aplikácie |
| • ťažkosti s prehĺtaním | • zápal nosovej sliznice | • zmena sfarbenia kože |
| • bolesť v mieste infúzie | • príznaky podobné chrípke | • opuch |
| • reakcie v mieste aplikácie | • slabosť | |

Neznáme (frekvencia sa z dostupných údajov nedá určiť):

- | | |
|----------------------------------|----------------------|
| • znížené hladiny kyslíka v krvi | • závažný zápal ciev |
|----------------------------------|----------------------|

U niektorých pacientov liečených spočiatku odporúčanou dávkou, ktorých dávka bola neskôr na dlhšiu dobu znížená, boli niektoré príznaky Fabryho choroby hlásené častejšie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Fabrazyme

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené liekovky

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Rekonštituované a zriedené roztoky

Rekonštituovaný roztok nemôže byť uchovávaný a ihneď sa má nariediť. Nariedený roztok môže byť uchovávaný najviac 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

Nevyhadzujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Fabrazyme obsahuje

- Liečivo je betaagalzidáza, jedna injekčná liekovka obsahuje 35 mg. Každá injekčná liekovka obsahuje po rekonštitúcii 5 mg betaagalzidázy na jeden mililiter.
- Ďalšie zložky sú:
 - Manitol (E421)
 - Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339)
 - Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E339).

Ako vyzerá Fabrazyme a obsah balenia

Fabrazyme sa dodáva ako biely až sivobiely prášok. Po rekonštitúcii je ako číra bezfarebná tekutina bez obsahu cudzích častíc. Rekonštituovaný roztok sa musí ďalej rozriediť.

Veľkosti balenia: 1, 5 a 10 liekoviek v obale. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Sú tam aj odkazy na ďalšie internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Návod na použitie – rekonštitúcia, riedenie a podanie

Prášok na koncentrát na infúzny roztok sa musí rekonštituovať s vodou na injekcie, rozriediť s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného a potom podať intravenóznou infúziou.

Z mikrobiologického hľadiska sa má prípravok použiť ihneď. Pokiaľ sa nepoužije ihneď, za jeho použitie a podmienky zodpovedá používateľ. Rekonštituovaný roztok nemôže byť uchovávaný a ihneď sa má nariediť. Nariedený roztok môže byť uchovávaný najviac 24 hodín pri teplote 2 °C –8 °C.

Použite aseptickú techniku

1. Počet injekčných liekoviek na rekonštitúciu sa má určiť podľa telesnej hmotnosti pacienta a príslušné množstvo liekoviek sa má vybrať z chladničky, aby dosiahli izbovú teplotu (počas približne 30 minút). Každá liekovka lieku Fabrazyme je určená iba na jednorazové použitie.

Rekonštitúcia

2. Každá injekčná liekovka Fabrazyme 35 mg sa musí rekonštituovať so 7,2 ml vody na injekcie. Má sa zabrániť silnému dopadu vody na injekcie na prášok a peneniu roztoku. Dosiahnete toho pomalým pridávaním (po kvapkách) vody po stenách injekčnej liekovky, nie priamo na lyofilizát. Každá injekčná liekovka sa má premiešať miernym rotačným pohybom a nakláňaním zo strany na stranu. Injekčná liekovka sa nemá prevracať, prudko otáčať ani trepať.
3. Rekonštituovaný roztok obsahuje 5 mg betaagalzidázy v jednom ml a vyzerá ako číry bezfarebný roztok. Rekonštituovaný roztok má pH približne 7,0. Pred ďalším riedením má byť rekonštituovaný roztok v každej injekčnej liekovke vizuálne skontrolovaný na prítomnosť častíc látky a zmenu farby. Roztok, ktorý obsahuje častice alebo ktorý má zmenenú farbu, sa nemá používať.
4. Po rekonštitúcii sa odporúča ihneď rozpustiť obsah injekčnej liekovky, aby sa minimalizoval na čase závislý vznik bielkovinových častíc.
5. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Riedenie

6. Pred pridaním rekonstituovaného lieku Fabrazyme v objeme požadovanom pre dávku pacienta sa odporúča z infúzneho vaku odobrať zodpovedajúci objem 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného.
7. Z infúzneho vaku sa má odstrániť nadbytočný vzduch, aby sa minimalizovala plocha rozhrania vzduch/kvapalina.
8. Pomaly sa má odobrať 7,0 ml (odpovedá 35 mg) rekonstituovaného roztoku z každej injekčnej liekovky, až kým dosiahnete celkový objem potrebný pre dávku pacienta. Filtračné ihly sa nemajú používať a má sa zabrániť speneniu roztoku.
9. Rekonstituovaný roztok sa má pomaly vstreknúť priamo do 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (nie do zostávajúceho vzduchového priestoru) na konečnú koncentráciu v rozmedzí od 0,05 mg/ml do 0,7 mg/ml. Celkový objem 0,9 % roztoku chloridu sodného pre infúziu (v rozmedzí medzi 50 a 500 ml) sa má stanoviť podľa jednotlivej dávky. Pre dávky nižšie ako 35 mg sa má použiť minimálne 50 ml, pre dávky od 35 do 70 mg sa má použiť minimálne 100 ml, pre dávky od 70 do 100 mg minimálne 250 ml a pre dávky vyššie ako 100 mg sa má použiť jedine 500 ml. Infúzny vak sa má opatrne prevracáť alebo mierne stláčať za účelom premiešania nariedeného roztoku. Infúznym vakom sa nemá triasť alebo nadmerne trepať.

Podávanie

10. Odporúča sa podávať nariedený roztok cez prietokový 0,2 µm filter s nízkou väzbou bielkovín, ktorý odstráni prípadné bielkovinové častice, avšak nezníži aktivitu betaagalzidázy. Počiatočná i.v. rýchlosť infúzie nemá byť vyššia ako 0,25 mg/min. (15 mg/hod.). Rýchlosť infúzie sa môže spomaliť v prípade reakcií súvisiacich s podávaním infúzie.

Po potvrdení dobrej znášanlivosti pacienta, sa môže rýchlosť infúzie zvyšovať v prírastkoch o 0,05 až 0,083 mg/min. (prírastky 3 až 5 mg/hod.) pri každom ďalšom podaní infúzie. V klinických skúšaníach s klasickými pacientmi sa na dosiahnutie minimálneho trvania infúzie 2 hodiny rýchlosť infúzie zvyšovala postupne. To sa dosiahlo po 8 úvodných infúziách s rýchlosťou 0,25 mg/min. (15 mg/hod.) bez akýchkoľvek IARs, zmeny rýchlosti infúzie alebo prerušenia podávania infúzie. Ďalšie skrátenie času podávania infúzie na 1,5 hodiny bolo povolené u pacientov bez nových IARs počas posledných 10 infúzií alebo u pacientov s hlásenými závažnými nežiaducimi udalosťami počas posledných 5 infúzií. Každý prírastok rýchlosti o 0,083 mg/min. (~5 mg/hod.) sa udržiaval počas 3 po sebe nasledujúcich infúzií bez akýchkoľvek nových IARs, zmeny rýchlosti infúzie alebo prerušenia podávania infúzie pred následnými zvýšeniami rýchlosti.

U pacientov s telesnou hmotnosťou < 30 kg má byť maximálna rýchlosť infúzie 0,25 mg/min. (15 mg/hod.).

Písomná informácia pre používateľa

Fabrazyme 5 mg, prášok na koncentrát na infúzny roztok betaagalzidáza

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Fabrazyme a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Fabrazyme
3. Ako používať Fabrazyme
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Fabrazyme
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Fabrazyme a na čo sa používa

Fabrazyme obsahuje liečivo betaagalzidázu a používa sa ako liečba, ktorou sa nahrádza enzým pri Fabryho chorobe, kde úroveň aktivity enzýmu α -galaktozidázy chýba, alebo je nižšia ako normálne. Ak máte Fabryho chorobu, nie je z buniek vášho tela odstraňovaná tuková látka nazývaná globotriaosylceramid (GL-3) a tá sa začína zhromažďovať v stene krvných ciev vašich orgánov.

Fabrazyme je indikovaný na dlhodobú enzýmovú substitučnú liečbu u pacientov s potvrdenou diagnózou Fabryho choroby.

Fabrazyme je indikovaný u dospelých, detí a dospievajúcich vo veku 8 rokov a viac.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Fabrazyme

Nepoužívajte Fabrazyme

- ak ste alergický na betaagalzidázu, alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Fabrazyme, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak sa liečite liekom Fabrazyme, môžu sa u vás vyvinúť reakcie spojené s infúziou. Reakcia spojená s infúziou je akýkoľvek vedľajší účinok, ktorý vznikne pri infúzii alebo do konca dňa podania infúzie (pozri časť 4). Ak zažijete takúto reakciu, musíte **okamžite informovať svojho lekára**. Môžete potrebovať ďalšie lieky na zabránenie vzniku týchto reakcií.

Deti a dospievajúci

U detí vo veku 0-4 roky neboli vykonané žiadne klinické štúdie. Riziká a prínosy Fabrazymu u detí vo veku od 5 do 7 rokov neboli ešte stanovené, a preto tejto vekovej skupine nemožno odporučiť žiadnu dávku.

Iné lieky a Fabrazyme

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate lieky s chlorochínom, amiodarónom, benochínom alebo gentamycínom vzhľadom na teoretické riziko zníženia aktivity betaagalzidázy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

S používaním lieku Fabrazyme u tehotných žien sú obmedzené skúsenosti. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Fabrazyme počas tehotenstva. Liek Fabrazyme prechádza do ľudského materského mlieka. Porozprávajte sa so svojím lekárom o rizikách a prínosoch dojčenia v porovnaní s pokračovaním liečby liekom Fabrazyme. Neboli vykonané štúdie, ktoré by preskúmali účinky lieku Fabrazyme na plodnosť.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, než začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nevedte vozidlo ani nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, ak budete mať počas podávania alebo krátko po podaní Fabrazyme závrat, ospalosť alebo mdlobu (pozri časť 4). Povedzte to najprv svojmu lekárovi.

Fabrazyme obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Fabrazyme

Fabrazyme sa podáva infúziou do žily (intravenóznou infúziou). Dodáva sa ako prášok, ktorý sa pred podaním zmieša so sterilnou vodou (pozri v informácii pre zdravotníckych pracovníkov na konci tejto písomnej informácie).

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Fabrazyme sa používa len pod dohľadom lekára, ktorý má znalosti o liečbe Fabryho choroby. Váš lekár môže odporúčať, aby ste sa liečili doma, ak splníte určité kritériá. Ak by ste sa chceli liečiť doma, obráťte sa na svojho lekára.

Odporúčaná dávka lieku Fabrazyme pre dospelých je 1 mg/kg telesnej hmotnosti, jedenkrát každé 2 týždne. U pacientov s ochorením obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávok.

Použitie u detí a dospievajúcich

Odporúčaná dávka lieku Fabrazyme pre deti a dospievajúcich vo veku 8-16 rokov je 1 mg/kg telesnej hmotnosti, jedenkrát každé 2 týždne. U pacientov s ochorením obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávok.

Ak použijete viac Fabrazyme ako máte

Dávky až do 3 mg/kg telesnej hmotnosti sa ukázali ako bezpečné.

Ak zabudnete použiť Fabrazyme

Ak ste vynechali infúziu lieku Fabrazyme, spojte sa so svojím lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

V klinických štúdiách boli vedľajšie účinky pozorované najmä počas podávania lieku pacientom alebo krátko po podaní ("reakcie spojené s infúziou"). U niektorých pacientov boli hlásené závažné alergické reakcie ohrozujúce život pacienta ("anafylaktoidné reakcie"). Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, **obráťte sa okamžite na svojho lekára**.

K veľmi častým príznakom (môžu sa vyskytnúť u viac než 1 z 10 ľudí) patria triaška, horúčka, pocit chladu, nevoľnosť, vracanie, bolesť hlavy a neobvyklé pocity v koži napr. pálenie alebo pichanie. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že zníži rýchlosť infúzie alebo vám podá ďalšie lieky, aby sa také reakcie nevyskytovali.

Zoznam iných vedľajších účinkov:

Časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí):

- | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| • bolesti na hrudníku | • ospalosť | • únava |
| • ťažkosti s dýchaním | • zvýšená srdcová frekvencia | • návaly |
| • bledosť | • bolesti brucha | • bolesti |
| • svrbenie | • bolesti chrbta | • pocit tlaku v hrdle |
| • abnormálne slzenie | • vyrážky | • závraty |
| • pocit slabosti | • nízky tep | • palpitácie |
| • hučanie v ušiach | • letargia | • znížená citlivosť na bolesť |
| • opuch nosových slizníc | • mdloba | • pocity pálenia |
| • hnačka | • kašeľ | • sipot |
| • sčervenanie | • bolesti brucha (diskomfort) | • žihľavka |
| • bolesti svalov | • opuch tváre | • bolesti končatín |
| • zvýšený krvný tlak | • bolesti kĺbov | • zápal nosohltana |
| • náhly opuch tváre alebo hrdla | • znížený krvný tlak | • návaly horúčavy |
| • opuch končatín | • bolesti na hrudníku | • pocity horúčavy |
| • závrat/vertigo | • opuch tváre | • hypertermia |
| • bolesti žalúdka | • zhoršenie ťažkostí pri dýchaní | • znížená citlivosť úst |
| • svalové kŕče | • svalová stuhnutosť | • stuhnutosť kostí, svalov a kĺbov |

Menej časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí):

- | | | |
|------------------------------|--|--|
| • triaška | • svrbenie očí | • nízka srdcová frekvencia v dôsledku porúch vedenia |
| • začervenanie očí | • opuch uší | • zvýšená citlivosť na bolesť |
| • bolesť v ušiach | • kŕč svalstva priedušiek (bronchospasmus) | • opuch horných dýchacích ciest |
| • bolesti hrdla | • nádcha | • červená vyrážka |
| • zrýchlené dýchanie | • bolesti na srdci | • zmena sfarbenia pokožky (fialové škvrny) |
| • svrbivá vyrážka | • nepríjemné pocity v pokožke (diskomfort) | • chladné končatiny |
| • pocity tepla a chladu | • bolesť kostí, svalov a kĺbov | • zrážanie krvi v mieste aplikácie |
| • ťažkosti s prehĺtaním | • zápal nosovej sliznice | • zmena sfarbenia pokožky |
| • bolesť v mieste infúzie | • príznaky podobné chrípke | • opuch |
| • reakcie v mieste aplikácie | • slabosť | |

Neznáme (frekvencia sa z dostupných údajov nedá určiť):

- | | |
|----------------------------------|----------------------|
| • znížené hladiny kyslíka v krvi | • závažný zápal ciev |
|----------------------------------|----------------------|

U niektorých pacientov liečených spočiatku odporúčanou dávkou, ktorých dávka bola neskôr na dlhšiu dobu znížená, boli niektoré príznaky Fabryho choroby hlásené častejšie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Fabrazyme

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené liekovky

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Rekonštituované a zriedené roztoky

Rekonštituovaný roztok nemôže byť uchovávaný a ihneď sa má nariediť. Nariedený roztok môže byť uchovávaný najviac 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

Nevyhadzujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Fabrazyme obsahuje

- Liečivo je betaagalzidáza, jedna injekčná liekovka obsahuje 5 mg. Každá injekčná liekovka obsahuje po rekonštitúcii 5 mg betaagalzidázy na jeden ml.
- Ďalšie zložky sú:
 - Manitol (E421)
 - Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339)
 - Heptahydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339).

Ako vyzerá Fabrazyme a obsah balenia

Fabrazyme sa dodáva ako biely až sivobiely prášok. Po rekonštitúcii je ako číra bezfarebná tekutina bez obsahu cudzích častíc. Rekonštituovaný roztok sa musí ďalej rozriediť.

Veľkosti balenia: 1, 5 a 10 liekoviek v obale. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Sú tam aj odkazy na ďalšie internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Návod na použitie – rekonštitúcia, riedenie a podanie

Prášok na koncentrát na infúzny roztok sa musí rekonštituovať s vodou na injekcie, rozriediť s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného a potom podať intravenóznou infúziou.

Z mikrobiologického hľadiska sa má prípravok použiť ihneď. Pokiaľ sa nepoužije ihneď, za jeho použitie a podmienky zodpovedá používateľ. Rekonštituovaný roztok nemôže byť uchovávaný a ihneď sa má nariediť. Nariedený roztok môže byť uchovávaný najviac 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

Použite aseptickú techniku

1. Počet injekčných liekoviek na rekonštitúciu sa má určiť podľa telesnej hmotnosti pacienta a príslušné množstvo liekoviek sa má vybrať z chladničky, aby dosiahli izbovú teplotu (počas približne 30 minút). Každá liekovka lieku Fabrazyme je určená iba na jednorazové použitie.

Rekonštitúcia

2. Každá injekčná liekovka Fabrazyme 5 mg sa musí rekonštituovať s 1,1 ml vody na injekcie. Má sa zabrániť silnému dopadu vody na injekcie na prášok a peneniu roztoku. Dosiahnete toho pomalým pridávaním (po kvapkách) vody po stenách injekčnej liekovky, nie priamo na lyofilizát. Každá injekčná liekovka sa má premiešať miernym rotačným pohybom a nakláňaním zo strany na stranu. Injekčná liekovka sa nemá prevracať, prudko otáčať ani trepať.
3. Rekonštituovaný roztok obsahuje 5 mg betaagalzidázy v jednom ml a vyzerá ako číry bezfarebný roztok. Rekonštituovaný roztok má pH približne 7,0. Pred ďalším riedením má byť rekonštituovaný roztok v každej injekčnej liekovke vizuálne skontrolovaný na prítomnosť častíc látky a zmenu farby. Roztok, ktorý obsahuje častice alebo ktorý má zmenenú farbu, sa nemá používať.
4. Po rekonštitúcii sa odporúča ihneď rozpustiť obsah injekčnej liekovky, aby sa minimalizoval na čase závislý vznik bielkovinových častíc.
5. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Riedenie

6. Pred pridaním rekonštituovaného roztoku lieku Fabrazyme v objeme požadovanom pre dávku pacienta sa odporúča z infúzneho vaku odobrať zodpovedajúci objem 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného.
7. Z infúzneho vaku sa má odstrániť nadbytočný vzduch, aby sa minimalizovala plocha rozhrania vzduch/kvapalina.
8. Pomaly sa má odobrať 1,0 ml (odpovedá 5 mg) rekonštituovaného roztoku z každej injekčnej liekovky, až kým dosiahnete objem potrebný pre dávku pacienta. Filtračné ihly sa nemajú používať a má sa zabrániť speneniu roztoku.
9. Rekonštituovaný roztok sa má pomaly vstreknúť priamo do 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného (nie do zostávajúceho vzduchového priestoru) na konečnú koncentráciu v rozmedzí od 0,05 mg/ml do 0,7 mg/ml. Celkový objem 0,9 % roztoku chloridu sodného pre infúziu (v rozmedzí medzi 50 a 500 ml) sa má stanoviť podľa jednotlivých dávky. Pre dávky nižšie ako 35 mg sa má použiť minimálne 50 ml, pre dávky od 35 do 70 mg sa má použiť minimálne 100 ml, pre dávky od 70 do 100 mg minimálne 250 ml a pre dávky vyššie ako 100 mg sa má použiť jedine 500 ml. Infúzny vak sa má opatrne prevracat' alebo mierne stláčať za účelom premiešania nariedeného roztoku. Infúznym vakom sa nemá triasť alebo nadmerne trepať.

Podávanie

10. Odporúča sa podávať nariedený roztok cez prietokový 0,2 µm filter s nízkou väzbou bielkovín, ktorý odstráni prípadné bielkovinové častice, avšak nezníži aktivitu betaagalzidázy. Počiatočná rýchlosť i.v. infúzie nemá byť vyššia ako 0,25 mg/min. (15 mg/hod.). Rýchlosť infúzie sa môže spomaliť v prípade reakcií súvisiacich s podávaním infúzie.

Po potvrdení dobrej znášanlivosti pacienta, sa môže rýchlosť infúzie zvyšovať v prírastkoch o 0,05 až 0,083 mg/min. (prírastky 3 až 5 mg/hod.) pri každom ďalšom podaní infúzie. V klinických skúšaníach s klasickými pacientmi sa na dosiahnutie minimálneho trvania infúzie 2 hodiny rýchlosť infúzie zvyšovala postupne. To sa dosiahlo po 8 úvodných infúziách s rýchlosťou 0,25 mg/min. (15 mg/hod.) bez akýchkoľvek IARs, zmeny rýchlosti infúzie alebo prerušenia podávania infúzie. Ďalšie skrátenie času podávania infúzie na 1,5 hodiny bolo povolené u pacientov bez nových IARs počas posledných 10 infúzií alebo u pacientov s hlásenými závažnými nežiaducimi udalosťami počas posledných 5 infúzií. Každý prírastok rýchlosti o 0,083 mg/min. (~5 mg/hod.) sa udržiaval počas 3 po sebe nasledujúcich infúzií bez akýchkoľvek nových IARs, zmeny rýchlosti infúzie alebo prerušenia podávania infúzie pred následnými zvýšeniami rýchlosti.

U pacientov s telesnou hmotnosťou < 30 kg má byť maximálna rýchlosť infúzie 0,25 mg/min. (15 mg/hod.).