

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Fabrazyme 35 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Fabrazyme 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Fabrazyme 35 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vsaka viala zdravila Fabrazyme vsebuje nominalno vrednost 35 mg agalzidaze beta. Po rekonstituciji s 7,2 ml vode za injekcije vsebuje vsaka viala zdravila Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalzidaze beta. Rekonstituirano raztopino je treba dodatno redčiti (glejte poglavje 6.6).

### Fabrazyme 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vsaka viala zdravila Fabrazyme vsebuje nominalno vrednost 5 mg agalzidaze beta. Po rekonstituciji z 1,1 ml vode za injekcije vsebuje vsaka viala zdravila Fabrazyme 5 mg/ml agalzidaze beta. Rekonstituirano raztopino je treba dodatno redčiti (glejte poglavje 6.6).

Agalzidaza beta je rekombinantna oblika človeškega encima  $\alpha$ -galaktozidaze A, ki ga izdelujejo s tehnologijo rekombinantne DNA v sesalskih celičnih kulturah ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO - Chinese Hamster Ovary). Aminokislinsko zaporedje rekombinantne oblike, kakor tudi nukleotidno zaporedje, ki ga kodira, sta popolnoma enaka naravni obliki encima  $\alpha$ -galaktozidaze A.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.  
Bel do sivkastobel liofilizat ali prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fabrazyme je indicirano za dolgoročno encimsko nadomestno terapijo pri bolnikih s potrjeno diagnozo Fabryjeve bolezni (pomanjkanje  $\alpha$ -galaktozidaze A).

Zdravilo Fabrazyme je indicirano pri odraslih, otrocih in mladostnikih, starih 8 let in več.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Fabrazyme mora potekati pod nadzorom zdravnika, izkušenega v zdravljenju bolnikov s Fabryjevo boleznijo ali drugimi dednimi presnovnimi boleznimi.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Fabrazyme je 1 mg/kg telesne mase in ga dajemo enkrat na vsaka 2 tedna v obliki intravenske infuzije.

Pri bolnikih, ki dobro prenašajo infuzije zdravila Fabrazyme, je mogoče infundiranje na domu. Odločitev o prehodu na infuzije doma mora temeljiti na presoji in priporočilu lečečega zdravnika. Bolniki, pri katerih se med infundiranjem doma pojavijo neželeni dogodki, morajo **prekiniti infundiranje** in se posvetovati z zdravstvenim osebjem. Bolnik mora nadaljnje infuzije prejeti v bolnišnici. Odmerek in hitrost infundiranja se doma ne smeta spremeniti brez dovoljenja zdravstvenega osebja.

### Posebne populacije

#### *Ledvična insuficienca*

Pri bolnikih z ledvično insuficienco ni potrebna prilagoditev odmerka.

#### *Jetrna insuficienca*

Študije pri bolnikih z jetrno insuficienco še niso bile opravljene.

#### *Starostniki*

Varnosti in učinkovitosti zdravila Fabrazyme pri bolnikih, starejših od 65 let, še niso ugotovili in zanje trenutno ne moremo priporočiti nobenega režima odmerjanja.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Fabrazyme pri otrocih v starosti od 0 do 7 let še nista dokazani. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, toda priporočil za odmerjanje pri otrocih v starosti od 5 do 7 let ni mogoče dati. Podatkov za otroke v starosti od 0 do 4 leta ni na voljo. Za otroke od 8. do 16. leta starosti prilagajanje odmerka ni potrebno.

Za bolnike s telesno maso < 30 kg mora največja hitrost infundiranja ostati 0,25 mg/min (15 mg/uro).

### Način uporabe

Zdravilo Fabrazyme je potrebno dajati v obliki intravenske (i.v.) infuzije.

Začetna hitrost infundiranja ne sme preseči 0,25 mg/min (15 mg/uro). V primeru reakcij, povezanih z infundiranjem, je mogoče hitrost infundiranja zmanjšati.

Ko enkrat ugotovite, da bolnik dobro prenaša infuzijo, lahko hitrost infundiranja z vsako naslednjo infuzijo postopoma povečujete od 0,05 do 0,083 mg/min (od 3 do 5 mg/h). V kliničnih preskušanjih pri klasičnih bolnikih so hitrost infundiranja povečevali postopoma, da so dosegli trajanje najmanj 2 uri. To je bilo doseženo po 8 začetnih infuzijah s hitrostjo 0,25 mg/min (15 mg/uro), med katerimi ni bilo nobene reakcije, povezane z infundiranjem (IARs - infusion-associated reactions), spremembe hitrosti infundiranja ali prekinitve infundiranja. Dodatno skrajšanje časa infundiranja na 1,5 ure je bilo dovoljeno pri bolnikih brez novih IARs med zadnjimi 10 infundiranjmi oziroma brez evidentiranih resnih neželenih učinkov med zadnjimi 5 infundiranjmi. Vsako povečanje hitrosti za 0,083 mg/min (~5 mg/uro) so ohranili za 3 zaporedna infundiranja, med katerimi ni bilo nobene nove IARs, spremembe hitrosti infundiranja ali prekinitve infundiranja, preden so izvedli nadaljnja povečanja hitrosti.

Za navodila glede rekonstitucije in raztapljanja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Smrtno nevarna preobčutljivost (anafilaški reakcija) na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Imunogenost

Ker je agalidaza beta (r-hαGAL) rekombinantni protein, pričakujemo tvorjenje protiteles IgG pri bolnikih z majhno ali neobstoječo preostalo encimsko aktivnostjo. Večina bolnikov je protitelesa IgG proti r-hαGAL začela tvoriti v 3 mesecih od prve infuzije zdravila Fabrazyme. Sčasoma je večina seropozitivnih bolnikov v kliničnih preskušanjih izkazala padajoči trend v titrih (na osnovi  $\geq 4$  kratnega zmanjšanja titra od največje meritve do zadnje meritve) (40 % bolnikov), toleriran (s pomočjo 2 zaporednih testov radioimunske precipitacije (RIP) ni bilo zaznani protiteles) (14 % bolnikov) oziroma je bil prikazan plato (35 % bolnikov).

### Reakcije, povezane z infuzijo

Bolniki s protitelesi proti r-hαGAL imajo večjo možnost, da bodo imeli reakcije, povezane z infuzijo,

ki so opredeljene kot kakršenkoli neželeni učinek, ki se pojavi na dan infuzije. Te bolnike bi morali pri ponovnem dajanju agalzidaze beta obravnavati previdno (glejte poglavje 4.8). Stanje protiteles je treba redno spremljati.

V kliničnih preskušanjih je sedeminsšestdeset odstotkov (67 %) bolnikov imelo vsaj eno reakcijo, povezano z infuzijo (glejte poglavje 4.8). Pogostnost reakcij, povezanih z infuzijo, je s časom upadla. Bolniki, ki so bili med kliničnimi preskušnji zdravljeni z agalzidazo beta in so imeli blage do zmerne reakcije, povezane z infuzijo, so zdravljenje nadaljevali po zmanjšanju hitrosti infundiranja (~0,15 mg/min; 10 mg/uro) in/ali predhodnem zdravljenju z antihistaminiki, paracetamolom, ibuprofenom in/ali kortikosteroidi.

#### Preobčutljivost

Kot pri vsakem intravenskem beljakovinskem zdravilu so tudi pri uporabi zdravila Fabrazyme možne alergijske preobčutljivostne reakcije.

Manjše število bolnikov je imelo reakcije, ki nakazujejo na takojšnjo preobčutljivost (vrste 1). Če nastopijo hude alergijske ali anafilaktične reakcije, pretehtajte, ali je potrebna takojšnja ustavitev dajanja zdravila Fabrazyme in uvedite ustrezno zdravljenje. Upoštevati morate veljavne medicinske standarde za urgentno zdravljenje. S previdnim ponovnim izzivanjem so Fabrazyme začeli znova dajati vsem 6 bolnikom, katerih testi na protitelesa IgE so bili pozitivni ali so imeli pozitivni kožni test na Fabrazyme v kliničnem preskušanju. V tem preskušanju so začetno ponovno izzivalno dajanje izvajali ob manjšem odmerku in manjši hitrosti infundiranja (1/2 terapevtskega odmerka pri 1/25 začetne standardno priporočene hitrosti). Ko bolnik tako infuzijo dobro prenaša, lahko odmerek povečate do terapevtskega odmerka 1 mg/kg, hitrost infundiranja pa lahko počasi večate s titracijo navzgor, v skladu s prenašanjem bolnika.

#### Bolniki z napredovalo ledvično boleznijo

Pri bolnikih z napredovalo ledvično boleznijo bo morda učinek zdravljenja z zdravilom Fabrazyme na ledvicah omejen.

#### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Raziskave medsebojnega delovanja in presnove *in vitro* niso bile opravljene. Na podlagi njene presnove je malo verjetno, da bi imela agalzidaza beta kakšno medsebojno delovanje z drugimi zdravili s pomočjo posredovanja citokroma P450.

Zdravila Fabrazyme ne smete uporabljati sočasno s klorokvinom, amjodaronom, benokvinom ali gentamicinom zaradi teoretičnega tveganja za inhibicijo znotrajcelične aktivnosti  $\alpha$ -galaktozidaze A.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi agalzidaze beta pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Fabrazyme bolje izogibati.

#### Dojenje

Agalزيدازا beta se izloča v materino mleko. Učinek agalزيدازe beta na dojene novorojenčke/otroke ni znan. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Fabrazyme, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Študije za oceno morebitnega škodljivega vpliva zdravila Fabrazyme na plodnost še niso bile opravljene.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Fabrazyme ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev na dan dajanja zdravila Fabrazyme, ker se lahko pojavijo omotica, zaspanost, vrtoglavica in sinkopa (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Ker je agalزيدازا beta (r-hαGAL) rekombinantni protein, pričakujemo tvorjenje protiteles IgG pri bolnikih z majhno ali neobstoječo preostalo encimsko aktivnostjo. Bolniki s protitelesi proti r-hαGAL imajo večjo možnost pojava reakcij, povezanih z infuzijo. O reakcijah, ki so nakazovale akutno preobčutljivost (tipa I), so poročali pri majhnem številu bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Zelo pogosti neželeni učinki so bili mrzlica, pireksija, občutek mraza, navzea, bruhanje, glavobol in parestezija. Sedeminsedest odstotkov (67 %) bolnikov je imelo vsaj eno reakcijo, povezano z infuzijo. V času trženja zdravila so poročali o anafilaktičnih reakcijah.

#### Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, poročani med kliničnim preskušanjem pri skupaj 168 bolnikih (154 moških in 14 žensk), zdravljenih z najmanj eno infuzijo zdravila Fabrazyme v odmerku 1 mg/kg vsaka 2 tedna do največ 5 let, so navedeni v spodnji preglednici po organskih sistemih in po pogostnosti (zelo pogosti: > 1/10, pogosti: ≥ 1/100 do < 1/10 in občasni: ≥ 1/1.000 do < 1/100). Glede na majhno število zdravljenih bolnikov se pojav neželenega učinka pri enem bolniku upošteva za občasnega. V preglednici spodaj so v kategoriji »neznana« (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) zajeti tudi neželeni učinki, o katerih se je poročalo samo med obdobjem po začetku trženja. Po jakosti so bili neželeni učinki večinoma blagi do zmerni:

**Pogostnost neželenih učinkov pri zdravljenju z zdravilom Fabrazyme**

| <b>Organski sistem</b>                                         | <b>Zelo pogosti</b>               | <b>Pogosti</b>                                                                                                                   | <b>Občasni</b>                                                                                                                     | <b>Neznana</b>                |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>                       | -                                 | nazofaringitis                                                                                                                   | rinitis                                                                                                                            | -                             |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>                               | -                                 | -                                                                                                                                | -                                                                                                                                  | anafilaktična reakcija        |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                        | glavobol, parestezija             | omotica, somnolenca, hipestezija, pekoč občutek, letargija, sinkopa                                                              | hiperstezija, tremor                                                                                                               | -                             |
| <b>Očesne bolezni</b>                                          | ---                               | povečano solzenje                                                                                                                | očesni pruritus, očesna hiperemija                                                                                                 | -                             |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>           | ---                               | tinitus, vrtoglavica                                                                                                             | zatekanje ušes, bolečina v ušesih                                                                                                  | -                             |
| <b>Srčne bolezni</b>                                           | ---                               | tahikardija, palpitacije, bradikardija                                                                                           | sinusna bradikardija                                                                                                               |                               |
| <b>Žilne bolezni</b>                                           | ---                               | navali vročine, hipertenzija, bledica, hipotenzija, vročično zardevanje                                                          | periferna hladnost                                                                                                                 | ---                           |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> | ---                               | dispneja, zamašenost nosu, stiskanje v grlu, sopenje, kašljanje, poslabšana dispneja                                             | bronhospazem, bolečine v požiralniku in grlu, rinoreja, tahipneja, kongestija zgornjega dela dihalnih poti                         | hipoksija                     |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                        | navzea, bruhanje                  | trebušne bolečine, bolečine v zgornjem trebušnem predelu, neugodje v trebuhu, neugodje v želodcu, oralna hipestezija, diareja    | disepsija, disfagija                                                                                                               | ---                           |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                | ---                               | pruritus, urtikarija, izpuščaj, eritem, generaliziran pruritus, angionevrotični edem, zatekanje obraza, makulopapulozni izpuščaj | livedo reticularis, eritematozni izpuščaj, pruritični izpuščaj, razbarvanje kože, neugoden občutek na koži                         | levkocitoklastični vaskulitis |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>   | ---                               | bolečine v udih, mialgija, bolečine v hrbtu, mišični krči, artralgiya, zategnjenost mišic, mišično-skeletna togost               | mišično-skeletne bolečine                                                                                                          | ---                           |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>         | mrzlica, pireksija, občutek mraza | utrujenost, neugodje v prsih, občutek vročine, periferni edem, bolečina, astenija, bolečine v prsih, obrazni edem, hipertermija  | občutek vročine in mraza, gripi podobna bolezen, bolečina na mestu infundiranja, reakcija na mestu infundiranja, tromboza na mestu | ---                           |

|                  |  |  |                                          |                                |
|------------------|--|--|------------------------------------------|--------------------------------|
|                  |  |  | injiciranja, splošno slabo počutje, edem |                                |
| <b>Preiskave</b> |  |  |                                          | zmanjšana nasičenost s kisikom |

Za to preglednico je vrednost  $\geq 1\%$  opredeljena kot učinek, do katerega je prišlo pri dveh ali več bolnikih.

Terminologija neželenih učinkov temelji na medicinskem slovarju za regulatorne aktivnosti (MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities)

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Reakcije, povezane z infuzijo*

Reakciji, povezani z infuzijo, sta najpogostejše zvišana telesna temperatura in mrzlica. Dodatni simptomi so bili blaga ali zmerna dispneja, hipoksija (zmanjšana nasičenost s kisikom), stiskanje v grlu, neugodje v prsih, navali vročine, pruritus, urtikarija, obrazni edem, angionevrotični edem, rinitis, bronhospazem, tahipneja, sopihajoče in piskajoče dihanje, hipertenzija, hipotenzija, tahikardija, palpitacije, trebušne bolečine, navzea, bruhanje, bolečine zaradi infuzije, vključno z bolečinami v udih, mialgijo in glavobolom.

Reakcije, povezane z infuzijo, so zdravili z zmanjšanjem hitrosti infundiranja in sočasno uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil, antihistaminikov in/ali kortikosteroidov. Sedeminsedest odstotkov (67 %) bolnikov je imelo vsaj eno reakcijo, povezano z infuzijo. Pogostnost teh reakcij je sčasoma upadla. Večino teh reakcij lahko pripišemo nastanku protiteles IgG in/ali aktivaciji komplementa. Pri omejenem številu bolnikov so dokazali protitelesa IgE (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Omejeni podatki iz kliničnih študij nakazujejo, da je varnostni profil zdravljenja z zdravilom Fabryzyme pri pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 7 let, zdravljenih z 0,5 mg/kg vsaka 2 tedna ali 1,0 mg/kg vsake 4 tedne, podoben tistemu pri bolnikih (nad starostjo 7 let), zdravljenih z 1,0 mg/kg vsaka 2 tedna.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih preskušanjih so uporabljali odmerke do 3 mg/kg telesne mase.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, encimi.  
Oznaka ATC: A16AB04.

#### Fabryjeva bolezen

Fabryjeva bolezen je dedna heterogena in multisistemska progresivna bolezen, ki prizadene tako moške kot ženske. Zanj je značilno pomanjkanje encima  $\alpha$ -galaktozidaze. Zmanjšana aktivnost ali odsotnost  $\alpha$ -galaktozidaze povzroči prisotnost zvišanih koncentracij GL-3 in z njo povezane topne oblike lizo-GL-3 v plazmi in kopičenje GL-3 v lizosomih številnih vrst celic, vključno z

endotelijskimi in parenhimijskimi celicami, kar na koncu privede do življenjsko nevarnih kliničnih poslabšanj, ki so posledica ledvičnih, srčnih ali cerebrovaskularnih zapletov.

### Mehanizem delovanja

Temeljno vodilo encimske nadomestne terapije je ponovna vzpostavitev takšne encimske aktivnosti, ki bo zadoščala za očiščenje nakopičenega substrata v tkivih organov in na ta način preprečevala, stabilizirala ali odpravljala progresivno nazadovanje delovanja teh organov, preden pride do nepopravljivih poškodb.

Po intravenskem infundiranju se agalidaza beta hitro odstrani iz krvnega obtoka, ker jo absorbirajo celice žilnega endotelija in parenhimske celice v svoje lizosome, verjetno prek manoza-6-fosfatnih, manoznih in asialoglikoproteinskih receptorjev.

### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Fabrazyme je bila ovrednotena z dvema študijama pri otrocih, eno študijo ugotavljanja odmerka, dvema dvojno slepima s placebom nadzorovanima študijama, eno razširjeno študijo odprtega tipa pri moških in ženskih bolnikih ter objavljeno strokovno literaturo.

V študijah za ugotavljanje odmerka so ovrednotili učinke odmerkov 0,3, 1,0 in 3,0 mg/kg enkrat na vsaka 2 tedna in odmerkov 1,0 in 3,0 mg/kg enkrat na vsaka 2 dni. Pri vseh odmerkih so ugotavljali zmanjšanje količine GL-3 v ledvicah, srcu, koži in plazmi. Iz plazme se je GL-3 odstranjeval v odvisnosti od odmerka, vendar pa je bil ta učinek manj konsistenten pri odmerku 0,3 mg/kg. Tudi reakcije, povezane z infuzijo, so bile odvisne od odmerka.

V prvem s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju pri 58 bolnikih s Fabryjevo boleznijo s klasičnim fenotipom (56 moških in 2 ženski), je bilo zdravilo Fabrazyme učinkovito pri odstranjevanju GL-3 iz ledvičnega žilnega endotelija po 20 tednih zdravljenja. Očistek je bil dosežen pri 69 % (20/29) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Fabrazyme, in pri nobenem od tistih, ki so prejeli placebo ( $p < 0,001$ ). Ta izsledek je bil podprt tudi s statistično občutnim zmanjšanjem skupnega števila inkluzij GL-3 v ledvicah, srcu in koži ter v posameznih organih bolnikov, zdravljenih z agalidazo beta, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo ( $p < 0,001$ ). Trajen očistek GL-3 iz žilnega endotelija ledvic po zdravljenju z agalidazo beta so nadalje dokazali v razširitvi te študije odprtega tipa. To je bilo doseženo pri 47 od 49 bolnikov (96 %), s podatki, ki so bili na voljo ob koncu 6. meseca, in pri 8 od 8 bolnikov (100 %) s podatki, ki so bili na voljo ob koncu študije (do največ 5 let zdravljenja). Očistek GL-3 je bil dosežen tudi pri nekaterih drugih vrstah ledvičnih celic. Nivoji plazemskega GL-3 so se z zdravljenjem hitro normalizirali in so ostali normalni tekom 5 let.

Delovanje ledvic, merjeno s hitrostjo glomerularne filtracije in serumskim kreatininom, kot tudi proteinurija, so ostali stabilni pri večini bolnikov. Kljub temu pa je bil učinek zdravljenja z zdravilom Fabrazyme na delovanje ledvic pri nekaterih bolnikih z napredovalo boleznijo ledvic omejen.

Čeprav ni bilo izvedene posebne študije za ocenitev učinka na nevrološke znake in simptome, rezultati kažejo, da po encimskem nadomestnem zdravljenju pri bolnikih lahko pride do zmanjšanja bolečin in izboljšanja kvalitete življenja.

Da bi ugotovili, ali Fabrazyme zmanjšuje stopnjo pogostnosti ledvičnih, srčnih ali cerebrovaskularnih bolezni ali smrti, so opravili še eno dvojno slepo s placebom nadzorovano študijo na 82 bolnikih s Fabryjevo boleznijo s klasičnim fenotipom (72 moških in 10 žensk). Stopnja kliničnih dogodkov je bila precej nižja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Fabrazyme, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom (zmanjšanje tveganja = 53 % populacija namenjena za zdravljenje ( $p = 0,0577$ ); zmanjšanje tveganja = 61 % protokolna populacija ( $p = 0,0341$ )). Ta rezultat se je ujemal pri ledvičnih, srčnih in cerebrovaskularnih primerih.

V dveh velikih opazovalnih študijah so spremljali bolnike ( $n = 89$  do  $105$ ), ki so vzdrževalno prejeli standardni odmerek zdravila Fabrazyme (1,0 mg/kg na vsaka 2 tedna), ali so bili dodeljeni na



prejemanje zmanjšane odmerka zdravila Fabrazyme (od 0,3 do 0,5 mg/kg na vsaka 2 tedna), ki mu je sledil prehod na agalzidazo alfa (0,2 mg/kg na vsaka 2 tedna), ali so neposredno prešli na agalzidazo alfa (0,2 mg/kg na vsaka 2 tedna). Zaradi opazovalnega, multicentričnega načrta teh študij, izvedenih v dejanski klinični praksi, obstajajo moteči dejavniki, ki vplivajo na interpretacijo rezultatov; med takšnimi so izbira bolnikov in uvrstitev v terapevtske skupine ter parametri, ki so na voljo med centri skozi čas. Ker je Fabryjeva bolezen tako redka, so se študijske populacije v opazovalnih študijah prekrivale, terapevtske skupine v zadevnih študijah pa so majhne. Poleg tega je večina bolnikov s hujšo boleznijo, zlasti moških, ostala na standardnem odmerku zdravila Fabrazyme, prehod med zdravljenji pa je bil pogostejši med bolniki z manj hudo boleznijo in pri ženskah. Primerjave med skupinami je zato treba interpretirati previdno.

V skupini s standardnim odmerkom zdravila Fabrazyme ni bilo značilnih sprememb srčnega ali ledvičnega delovanja, delovanja živčnih organov ali sprememb simptomov Fabryjeve bolezni. Podobno tudi v skupini bolnikov, ki so prejeli zmanjšan odmerek zdravila Fabrazyme, niso opazili značilnih sprememb srčnega ali nevrološkega delovanja. So pa med bolniki, zdravljenimi z manjšim odmerkom, opazili poslabšanje ledvičnih vrednosti, merjeno z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (eGFR) ( $p < 0,05$ ). Letno zmanjšanje eGFR se je ublažilo pri bolnikih, ki so prešli nazaj na standardni odmerek zdravila Fabrazyme. Ti rezultati se skladajo z ugotovitvami 10-letnega spremljanja v kanadskem registru Canadian Fabry Disease Initiative Registry.

V opazovalnih študijah so ugotovili zvečanje simptomov, povezanih s Fabryjevo boleznijo (npr. bolečin v prebavilih, driske), pri bolnikih, ki so prejeli zmanjšan odmerek agalzidaze beta.

Tudi v obdobju trženja zdravila so bile pridobljene izkušnje z bolniki, ki so začeli zdravljenje z odmerkom 1 mg/kg vsake dva tedna, nato pa so prejeli zmanjšan odmerek daljše obdobje. Pri nekaterih od teh bolnikov so spontano poročali o povečanju nekaterih od naslednjih simptomov: bolečine, parestezija in driska ter kardiološke, centralnoživčne in ledvične manifestacije. Ti simptomi so bili podobni naravnemu poteku Fabryjeve bolezni.

Analiza podatkov iz registra Fabryjeve bolezni je glede pojava prvega hudega kliničnega dogodka pri moških bolnikih, ki so prejeli klasično zdravljenje z zdravilom Fabrazyme in so stalno imeli protitelesa IgG proti agalzidazi beta, pokazala naslednje deleže incidence (95-odstotni interval zaupanja) na 1000 oseb-let: 43,98 (18,99; 86,66) v skupini z nizkim, 48,60 (32,03; 70,70) v skupini s srednjim in 56,07 (30,65; 94,07) v skupini z visokim titrom protiteles. Opažene razlike niso bile statistično značilne.

### Pediatrična populacija

V eni pediatrični študiji odprtega tipa je bilo eno leto zdravljenih šestnajst bolnikov (starih od 8 do 16 let; 14 moških, 2 ženski) s Fabryjevo boleznijo z odmerkom 1,0 mg/kg vsaka 2 tedna. Očistek GL-3 v žilnem endoteliju vrhnje plasti kože so dosegli pri vseh bolnikih, ki so GL-3 kopičili v osnovi. Obe bolnici ženskega spola sta kopičili GL-3 v žilnem endoteliju vrhnje plasti kože v osnovi le v majhni meri ali sploh ne, kar pomeni, da so bili zaključki uporabni le za bolnike moškega spola.

V dodatni 5-letni odprti pediatrični študiji so 31 bolnikov moškega spola, starih od 5 do 18 let, randomizirali pred pojavom kliničnih simptomov, ki so zajeli pomembne organe, in so jih zdravili z dvema manjšima odmerkoma agalzidaze beta: 0,5 mg/kg vsaka 2 tedna ali 1,0 mg/kg vsake 4 tedne. Rezultati med terapevtskima skupinama so bili podobni. Ocene GL-3 v endoteliju površinskih kožnih kapilar so se med zdravljenjem zmanjšale na nič ali so ostale nič na vseh časovnih točkah od izhodišča dalje pri 19 od 27 bolnikov, ki so študijo dokončali brez povečanja odmerka. Tako izhodiščno kot 5-letno biopsijo ledvic so opravili v podskupini 6 bolnikov: ocene GL-3 v endoteliju ledvičnih kapilar so se pri vseh zmanjšale na nič, učinki na GL-3 v podocitih pa so bili zelo različni; zmanjšanje so zabeležili pri 3 bolnikih. Deset (10) bolnikov je izpolnilo po protokolu določena merila za povečanje odmerka in dvema (2) so odmerek povečali na priporočni odmerek 1,0 mg/kg vsaka 2 tedna.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Po intravenski aplikaciji agalzidaze beta pri odraslih v odmerkih 0,3 mg, 1 mg in 3 mg/kg telesne mase so se vrednosti AUC povečale več kot sorazmerno odmerku zaradi zmanjšanja očistka, kar kaže na zasičenje očistka. Razpolovni čas izločanja je bil odvisen od odmerka in je bil od 45 do 100 minut.

Po intravenski aplikaciji agalzidaze beta pri odraslih s trajanjem infundiranja približno 300 minut in pri odmerku 1 mg/kg telesne mase na vsaka 2 tedna so bile srednje vrednosti  $C_{max}$  plazemske koncentracije od 2.000 do 3.500 ng/ml, medtem ko je bila vrednost  $AUC_{inf}$  od 370 do 780  $\mu\text{g min/ml}$ . Vss je bil od 8,3-40,8 l, plazemski očistek od 119-345 ml/min in srednji razpolovni čas izločanja od 80 do 120 minut.

Agalzidaza beta je beljakovina in pričakujemo, da se presnovno razgradi s hidrolizo peptidov, zato ni pričakovati, da bi okvarjeno jetrno delovanje klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko agalzidaze beta. Ledvično izločanje velja za manj pomembno pot izločanja agalzidaze beta.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetika zdravila Fabrazyme je bila ocenjena v dveh pediatričnih študijah. V eni od teh študij, je bilo 15 pediatričnih bolnikov, starih od 8,5 do 16 let s telesno maso od 27,1 do 64,9 kg, za katere so bili na voljo farmakokinetični podatki, zdravljenih z odmerkom 1,0 mg/kg vsaka 2 tedna. V tej populaciji telesna masa ni imela vpliva na očistek agalzidaze beta. Osnovni CL je bil 77 ml/min z Vss 2,6 l; razpolovni čas je bil 55 min. Po serokonverziji IgG je CL padel na 35 ml/min, Vss je zrastel na 5,4 l, razpolovni čas se je povečal na 240 min. Neto učinek teh sprememb po serokonverziji je bil 2 do 3 krat večji po izpostavljenosti glede na AUC in  $C_{max}$ . Pri bolnikih s povečano izpostavljenostjo po serokonverziji ni prišlo do nepričakovanih spornih varnostnih vprašanj.

V drugi študiji je analiza zajela 30 pediatričnih bolnikov, starih od 5 do 18 let, za katere so bili na voljo farmakokinetični podatki; ti bolniki so prejeli dva nižja odmerka – 0,5 mg/kg vsaka 2 tedna in 1,0 mg/kg vsake 4 tedne. Povprečni CL je bil pri prvih 4,6 in pri drugih 2,3 ml/min/kg, povprečni Vss pri prvih 0,27 in pri drugih 0,22 l/kg, povprečni eliminacijski razpolovni čas pa pri prvih 88 in pri drugih 107 minut. Po serokonverziji IgG se CL ni opazno spremenil (pri prvih +24 %, pri drugih +6 %), medtem ko je bil Vss pri prvih 1,8-krat in pri drugih 2,2-krat večji; končni učinek je bilo majhno zmanjšanje  $C_{max}$  (do -34 % pri prvih in -11 % pri drugih), AUC pa se ni spremenila (-19 % pri prvih in -6 % pri drugih).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, toksičnosti enkratnih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in toksičnosti za zarodek oz. plod ne kažejo posebnega tveganja za ljudi. Študije vpliva na druge stopnje razvoja niso bile opravljene. Genotoksičnosti in kancerogenosti ni pričakovati.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Manitol (E421)  
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339)  
dinatrijev fosfat heptahidrat (E339)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili v isti infuziji.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

#### Rekonstituirana in razredčena raztopina

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za shranjevanje med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Rekonstituirane raztopine ne shranjujte, ampak jo takoj razredčite; le razredčeno raztopino lahko shranjujete do 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

#### Fabrazyme 35 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Fabrazyme 35 mg se dobavlja v prozornih 20 ml vialah iz stekla tipa I. Zaporka sestoji iz zamaška iz silikonizirane butilne gume in aluminijastega pokrovčka s plastično odmično kapico.

Velikost pakiranja: 1, 5 in 10 vial na škatlo.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### Fabrazyme 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Fabrazyme 5 mg se dobavlja v prozornih 5 ml vialah iz stekla tipa I. Zaporka sestoji iz zamaška iz silikonizirane butilne gume in aluminijastega pokrovčka s plastično odmično kapico.

Velikost pakiranja: 1, 5 in 10 vial na škatlo.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje je potrebno rekonstituirati z vodo za injekcije, razredčiti z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje in aplicirati bolniku z intravensko infuzijo. Uporabiti je treba aseptično tehniko.

Število vial, ki jih je treba rekonstituirati, se določi na podlagi telesne mase bolnika. Potrebne vial je treba vzeti iz hladilnika, da se lahko segrejejo na sobno temperaturo (po približno 30 minutah). Vsaka viala zdravila Fabrazyme je namenjena le enkratni uporabi.

#### *Rekonstitucija*

#### Fabrazyme 35 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vsako vialo zdravila Fabrazyme 35 mg je treba rekonstituirati s 7,2 ml vode za injekcije. Preprečiti je treba močan curek vode za injekcije na prašek in nastajanje pene. To se naredi tako, da se kapljice vode za injekcije dodaja s počasnim spuščanjem po notranjosti vial in ne neposredno na liofilizat. Vsako vialo se nežno zaziba in nagne. Vial se ne sme obračati, vrteti ali pretresati.

#### Fabrazyme 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vsako vialo zdravila Fabrazyme 5 mg je treba rekonstituirati z 1,1 ml vode za injekcije. Preprečiti je treba močan curek vode za injekcije na prašek in nastajanje pene. To se naredi tako, da se kapljice vode za injekcije dodaja s počasnim spuščanjem po notranjosti viala in ne neposredno na liofilizat. Vsako vialo se nežno zaziba in nagne. Viala se ne sme obračati, vrteti ali pretresati.

Rekonstituirana raztopina vsebuje 5 mg agalzidaze beta na ml in je videti kot bistra brezbarvna raztopina. pH vrednost rekonstituirane raztopine je približno 7,0. Pred nadaljnjim redčenjem je treba vizualno pregledati rekonstituirano raztopino v vsaki viali, da ugotovite delce in obarvanje. Raztopine naj se ne uporablja, če se v njej opazi tujke ali če je spremenila barvo.

Priporočljivo je, da se viala razredči takoj po rekonstituciji, da se čimbolj zmanjša tvorbo beljakovinskih delcev čez čas.

### *Redčenje*

#### Fabrazyme 35 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Pred dodajanjem rekonstituirane količine zdravila Fabrazyme, potrebne za bolnikov odmerek, je priporočljivo odstraniti enako količino 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje iz infuzijske vrečke.

Zrak iz infuzijske vrečke je treba odstraniti, da se čimbolj zmanjša medsebojno delovanje zraka/tekočine.

7,0 ml (kar ustreza 35 mg) rekonstituirane raztopine je treba počasi izvleči iz vsake viala do celotne količine, ki je potrebna za bolnikov odmerek. Filtrirnih igel naj se ne uporablja in nastajanje pene je treba preprečiti.

Rekonstituirano raztopino je treba potem počasi vbrizgati neposredno v 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje (ne v preostali zrak) do končne koncentracije med 0,05 mg/ml in 0,7 mg/ml. Na osnovi individualnega odmerka je potrebno določiti celotni volumen 0,9 % raztopine natrijevega klorida za infuzijo (med 50 in 500 ml). Za odmerke, manjše od 35 mg, je treba uporabiti najmanj 50 ml, za odmerke med 35 in 70 mg je treba uporabiti najmanj 100 ml, za odmerke med 70 in 100 mg je treba uporabiti najmanj 250 ml in za odmerke, večje od 100 mg, je treba uporabiti le 500 ml. Infuzijsko vrečko je treba nežno obrniti ali nalahko gnesti, da se zmeša razredčeno raztopino. Infuzijske vrečke se ne sme tresti ali pretirano pretresati.

#### Fabrazyme 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Pred dodajanjem rekonstituirane količine zdravila Fabrazyme, potrebne za bolnikov odmerek, je priporočljivo odstraniti enako količino 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje iz infuzijske vrečke.

Zrak iz infuzijske vrečke je treba odstraniti, da se čimbolj zmanjša medsebojno delovanje zraka/tekočine.

1,0 ml (kar ustreza 5 mg) rekonstituirane raztopine je treba počasi izvleči iz vsake viala do celotne količine, ki je potrebna za bolnikov odmerek. Filtrirnih igel naj se ne uporablja in nastajanje pene je treba preprečiti.

Rekonstituirano raztopino je treba potem počasi vbrizgati neposredno v 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje (ne v preostali zrak) do končne koncentracije med 0,05 mg/ml in 0,7 mg/ml. Na osnovi individualnega odmerka je potrebno določiti celotni volumen 0,9 % raztopine natrijevega klorida za infuzijo (med 50 in 500 ml). Za odmerke, manjše od 35 mg, je treba uporabiti najmanj 50 ml, za odmerke med 35 in 70 mg je treba uporabiti najmanj 100 ml, za odmerke med 70 in 100 mg je treba uporabiti najmanj 250 ml in za odmerke, večje od 100 mg, je treba uporabiti le 500 ml.

Infuzijsko vrečko je treba nežno obrniti ali nalahko gnesti, da se zmeša razredčeno raztopino. Infuzijske vrečke se ne sme tresti ali pretirano pretresati.

### *Uporaba*

Razredčeno raztopino je priporočljivo dajati skozi 0,2 µm linijski filter, ki veže enostavne beljakovine, da odstranite vse beljakovinske delce, kar ne bo povzročilo nikakršne izgube aktivnosti agalzidaze beta. Začetna hitrost infundiranja ne sme presegati 0,25 mg/min (15 mg/uro).

V primeru reakcij, povezanih z infundiranjem, je mogoče hitrost infundiranja zmanjšati.

Ko enkrat ugotovite, da bolnik dobro prenaša infuzijo, lahko hitrost infundiranja postopoma povečujete od 0,05 do 0,083 mg/min (od 3 do 5 mg/h). V kliničnih preskušanjih pri klasičnih bolnikih so hitrost infundiranja povečevali postopoma, da so dosegli trajanje najmanj 2 uri. To je bilo doseženo po 8 začetnih infuzijah s hitrostjo 0,25 mg/min (15 mg/uro), med katerimi ni bilo nobenih IARs, spremembe hitrosti infundiranja ali prekinitve infundiranja. Dodatno skrajšanje časa infundiranja na 1,5 ure je bilo dovoljeno pri bolnikih brez novih IARs med zadnjimi 10 infundiranj oziroma brez evidentiranih resnih neželenih učinkov med zadnjimi 5 infundiranj. Vsako povečanje hitrosti za 0,083 mg/min (~5 mg/uro) so ohranili za 3 zaporedna infundiranja, med katerimi ni bilo nobene nove IARs, spremembe hitrosti infundiranja ali prekinitve infundiranja, preden so izvedli nadaljnja povečanja hitrosti.

Za bolnike s telesno maso < 30 kg mora največja hitrost infundiranja ostati 0,25 mg/min (15 mg/uro).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/01/188/001

EU/1/01/188/002

EU/1/01/188/003

EU/1/01/188/004

EU/1/01/188/005

EU/1/01/188/006

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 3. avgust 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 28. julij 2006

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Genzyme Corporation  
8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue  
Framingham  
MA 01701 Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irska

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uporabo zdravila Fabrazyme v domačem okolju se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v posamezni državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo Fabrazyme na trgu, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali to zdravilo, prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv, ki vključuje vodnik za zdravstvene delavce in vodnik za bolnike/skrbnike:

**Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce:**

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce obsega naslednje elemente:

- Vodnik za zdravstvene delavce.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

**Vodnik za zdravstvene delavce:**

Z namenom zmanjšanja tveganja za preobčutljivostne reakcije in napake pri uporabi zdravila v primeru infundiranja zdravila v domačem okolju, vodnik za zdravstvene delavce vsebuje naslednje ključne informacije o varnosti kot pomoč zdravstvenim delavcem (ki predpisujejo in/ali dajejo zdravilo Fabrazyme) pri obravnavi bolnikov, ki prejemajo zdravilo Fabrazyme v domačem okolju:

**Informacije za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo Fabrazyme:**

- Informacije o tveganju za napake pri uporabi zdravila, ki so lahko povezane z uporabo zdravila Fabrazyme v domačem okolju.
- Merila za ugotavljanje primernosti za infundiranje doma.
- Uporaba dnevnika.
- Informacije o tem, da je treba gradivo za bolnike zagotoviti vsem bolnikom, ki prejemajo infuzije zdravila Fabrazyme doma.

**Informacije za zdravstvene delavce, ki dajejo zdravilo Fabrazyme:**

- Informacije o tveganju za napake pri uporabi zdravila, ki so lahko povezane z uporabo zdravila Fabrazyme v domačem okolju s poudarkom na ukrepih, potrebnih za preprečevanje napak pri uporabi zdravila, ki se lahko pojavijo v domačem okolju.
- Informacije o tveganju za preobčutljivostne reakcije, vključno z znaki in simptomi preobčutljivosti in priporočenim ukrepanjem, če se simptomi pojavijo.
- Uporaba dnevnika.
- Informacije o pripravi in dajanju infuzije zdravila Fabrazyme.
- Usposabljanje za pripravo in dajanje infuzije zdravila Fabrazyme (za bolnike, ki si bodo zdravilo dajali sami).
- Informacije o tem, da je treba gradivo za bolnike zagotoviti vsem bolnikom, ki prejemajo infuzije zdravila Fabrazyme doma.

**Izobraževalno gradivo za bolnike:**

Izobraževalno gradivo za bolnike obsega naslednje elemente:

- Vodnik za bolnika.
- Navodilo za uporabo zdravila.

**Vodnik za bolnika:**

Vodnik za bolnika obsega naslednje elemente:

- Informacije o tveganju za preobčutljivostne reakcije, vključno z znaki in simptomi preobčutljivosti in priporočenim ukrepanjem, če se simptomi pojavijo.
- Uporaba dnevnika.



- Jasna navodila, ki v korakih pojasnjujejo pripravo (rekonstitucijo) in dajanje zdravila (velja samo za tiste, ki si zdravilo dajejo sami).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA (1 VIALA, 5 VIAL, 10 VIAL)****1. IME ZDRAVILA**

Fabrazyme 35 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
agalzidaza beta

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala zdravila Fabrazyme vsebuje nominalno 35 mg agalzidaze beta. Po rekonstituciji s 7,2 ml vode za injekcije vsebuje ena viala zdravila Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7ml) agalzidaze beta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

manitol (E421)  
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339)  
dinatrijev fosfat heptahidrat (E339).  
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje.  
5 vial praška za koncentrat za raztopino za infundiranje.  
10 vial praška za koncentrat za raztopino za infundiranje.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Vso neuporabljeno raztopino zavržite.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/01/188/001 1 viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje  
EU/1/01/188/002 5 vial praška za koncentrat za raztopino za infundiranje  
EU/1/01/188/003 10 vial praška za koncentrat za raztopino za infundiranje

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Fabrazyme 35 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**  
**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Fabrazyme 35 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
agalzidaza beta  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA (1 VIALA, 5 VIAL, 10 VIAL)****1. IME ZDRAVILA**

Fabrazyme 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
agalzidaza beta

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala zdravila Fabrazyme vsebuje nominalno 5 mg agalzidaze beta. Po rekonstituciji z 1,1 ml vode za injekcije vsebuje ena viala zdravila Fabrazyme 5 mg/ml agalzidaze beta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

manitol (E421)  
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339)  
dinatrijev fosfat heptahidrat (E339).  
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje.  
5 vial praška za koncentrat za raztopino za infundiranje.  
10 vial praška za koncentrat za raztopino za infundiranje.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Vso neuporabljeno raztopino zavržite.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/01/188/004 1 viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje  
EU/1/01/188/005 5 vial praška za koncentrat za raztopino za infundiranje  
EU/1/01/188/006 10 vial praška za koncentrat za raztopino za infundiranje

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Fabrazyme 5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**  
**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Fabrazyme 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
agalzidaza beta  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Fabrazyme 35 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje agalzidaza beta

#### **Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Fabrazyme in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Fabrazyme
3. Kako uporabljati zdravilo Fabrazyme
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Fabrazyme
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Fabrazyme in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Fabrazyme vsebuje učinkovino agalzidaza beta in se uporablja kot encimska nadomestna terapija pri Fabryjevi bolezni, pri kateri bodisi ni encima  $\alpha$ -galaktozidaze, ali pa je količina tega encima manjša od normalne. Če imate Fabryjevo bolezen, se maščobna snov globotriaozilceramid (GL-3) ne odstranjuje iz telesnih celic in se začne kopičiti v stenah krvnih žil vaših organov.

Zdravilo Fabrazyme je indicirano za uporabo v obliki dolgoročne encimske nadomestne terapije pri bolnikih s potrjeno diagnozo Fabryjeve bolezni.

Zdravilo Fabrazyme je indicirano pri odraslih, otrocih in mladostnikih, starih 8 let in več.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Fabrazyme**

##### **Ne uporabljajte zdravila Fabrazyme**

- Če ste alergični na agalzidazo beta ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Fabrazyme se posvetujte z zdravnikom.

Pri zdravljenju z zdravilom Fabrazyme lahko pride do reakcij, povezanih z infuzijo. Reakcija, povezana z infuzijo, je vsak neželeni učinek, do katerega pride med infundiranjem ali do konca dneva, na katerega ste prejeli infuzijo (glejte poglavje 4). Če se pri vas pojavi takšna reakcija, **nemudoma obvestite zdravnika**. Morda boste za preprečevanje nastanka takih reakcij potrebovali dodatna zdravila.

##### **Otroci in mladostniki**

Pri otrocih, starih od 0 do 4 leta, ni bilo opravljenih kliničnih študij. Tveganja in koristi zdravila Fabrazyme pri otrocih, starih od 5 do 7 let, še niso potrjena, zato za to starostno skupino ni možno priporočiti odmerka.

### **Druga zdravila in zdravilo Fabrazyme**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali oziroma če razmišljate o jemanju kateregakoli drugega zdravila, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Obvestite zdravnika, če jemljete katero koli zdravilo, ki vsebuje klorokin, amjodaron, monobenzen ali gentamicin. Obstaja teoretično tveganje zmanjšane aktivnosti agalzidaze beta.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Izkušenj z uporabo zdravila Fabrazyme pri nosečnicah je malo. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Fabrazyme bolje izogibati. Zdravilo Fabrazyme se izloča v materino mleko. Posvetujte se z zdravnikom o tveganjih in prednostih dojenja v primerjavi z nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Fabrazyme. Študije o učinkih zdravila Fabrazyme na plodnost niso bile opravljene.

Če ste noseči ali dojite, menite, da ste noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne vozite avtomobila ali upravljajte s stroji, če se pri vas pojavi omotica, zaspanost, vrtoglavica ali omedlevica med dajanjem ali v kratkem času po uporabi zdravila Fabrazyme (glejte poglavje 4). Najprej se posvetujte z zdravnikom.

### **Zdravilo Fabrazyme vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Fabrazyme**

Zdravilo Fabrazyme se daje s kapalno infuzijo v veno (v obliki intravenske infuzije). Zdravilo je v obliki praška, ki ga bodo pred infundiranjem zmešali s sterilno vodo (glejte informacije za zdravstveno osebje na koncu teh navodil). Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Fabrazyme se uporablja le pod nadzorom zdravnika, ki se spozna na zdravljenje Fabryjeve bolezni. Zdravnik vam bo morda svetoval zdravljenje na domu, če izpolnujete določena merila. Posvetujte se z zdravnikom, če se želite zdraviti doma.

Priporočeni odmerek zdravila Fabrazyme za odrasle je 1 mg/kg telesne mase, enkrat na vsaka 2 tedna. Pri bolnikih z ledvičnimi boleznimi ni potrebna sprememba odmerka.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Priporočeni odmerek zdravila Fabrazyme za otroke in mladostnike od 8 do 16 let je 1 mg/kg telesne mase, enkrat na vsaka 2 tedna. Pri bolnikih z ledvičnimi boleznimi ni potrebna sprememba odmerka.

### **Če uporabite večji odmerek zdravila Fabrazyme, kot bi smeli**

Odmerki do 3 mg/kg telesne mase so se izkazali za varne.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Fabrazyme**

Če niste prejeli odmerka zdravila Fabrazyme, se obrnite na zdravnika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki so bili v kliničnih študijah vidni med infundiranjem ali kmalu po končanem infundiranju zdravila („reakcije, povezane z infuzijo“). Pri nekaterih bolnikih so poročali o hudih, življenjsko nevarnih alergijskih reakcijah („anafilaktične reakcije“). Če opazite kateri koli resen neželeni učinek, **o tem nemudoma obvestite zdravnika**.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so mrzlica, zvišana telesna temperatura, občutek mraza, občutek siljenja na bruhanje, bruhanje, glavobol in nenormalen občutek v koži (pekoč občutek ali mravljinca). Vaš zdravnik bo morda presodil, da je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali da morate prejemati dodatna zdravila za preprečevanje pojavljanja takšnih reakcij.

Seznam ostalih neželenih učinkov:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- |                                     |                                   |                                      |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| • bolečine v prsih                  | • zaspanost                       | • utrujenost                         |
| • težave pri dihanju                | • pospešen srčni utrip            | • navali vročine                     |
| • bledica                           | • trebušne bolečine               | • bolečine                           |
| • srbenje                           | • bolečine v hrbtu                | • stiskanje v grlu                   |
| • nenormalno izločanje solz         | • izpuščaj                        | • omotičnost                         |
| • občutek šibkosti                  | • počasno bitje srca              | • palpitacije                        |
| • tinitus                           | • globokemu spanju podobno stanje | • zmanjšana občutljivost za bolečino |
| • zamašenost nosu                   | • sinkopa                         | • pekoč občutek                      |
| • driska                            | • kašelj                          | • sopenje                            |
| • rdečica                           | • neugodje v trebuhu              | • urtikarija                         |
| • bolečine v mišicah                | • zatekanje obraza                | • bolečine v udih                    |
| • zvišan krvni tlak                 | • bolečine v sklepih              | • nazofaringitis                     |
| • nenadno zatekanje obraza ali grla | • znižan krvni tlak               | • vročično zardevanje                |
| • edem v udih                       | • občutek neugodja v prsih        | • občutek vročine                    |
| • vrtoglavica                       | • obrazni edem                    | • hipertermija                       |
| • neugodje v želodcu                | • poslabšanje težav z dihanjem    | • zmanjšana občutljivost v ustih     |
| • mišični krči                      | • zategnjenost mišic              | • mišično-skeletna togost            |

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- |                                  |                             |                                                 |
|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|
| • tremor                         | • pekoče oči                | • počasno bitje srca zaradi motenj v prevajanju |
| • rdeče oči                      | • zatekanje ušes            | • povečana občutljivost na bolečino             |
| • bolečina v ušesih              | • bronhospazem              | • kongestija zgornjega dela dihal               |
| • bolečina v grlu                | • smrkavost                 | • rdeč izpuščaj                                 |
| • hitro dihanje                  | • zgaga                     | • (lisasto vijolično) obarvanje kože            |
| • srbeč izpuščaj                 | • neugoden občutek na koži  | • hladnost udov                                 |
| • občutek vročine in mraza       | • mišično-skeletna bolečina | • strjevanje krvi na mestu injiciranja          |
| • oteženo požiranje              | • rinitis                   | • obarvanje kože                                |
| • bolečina na mestu infundiranja | • gripi podobna bolezen     | • edem                                          |
| • reakcija na mestu infundiranja | • bolehnost                 |                                                 |

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- |                             |                    |
|-----------------------------|--------------------|
| • nižje ravni kisika v krvi | • resno vnetje žil |
|-----------------------------|--------------------|

Pri nekaterih bolnikih, sprva zdravljenih s priporočenim odmerkom, so se po zmanjšanju odmerka za daljše obdobje nekateri simptomi Fabryjeve bolezni pojavljali pogosteje.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Fabrazyme**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake „EXP“. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

### Neodprte vial

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

### Rekonstituirana in razredčena raztopina

Rekonstituirane raztopine ne shranjujte, ampak jo takoj razredčite. Razredčeno raztopino lahko shranjujete do 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Fabrazyme**

- Učinkovina je agalزيدازا beta. Ena viala vsebuje 35 mg. Po rekonstituciji ena viala vsebuje 5 mg agalزيدازe beta na ml.
- Pomožne snovi so:
  - manitol (E421)
  - natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339)
  - dinatrijev fosfat heptahidrat (E339).

### **Izgled zdravila Fabrazyme in vsebina pakiranja**

Zdravilo Fabrazyme je dobavljeno kot bel do sivkastobel prašek. Po rekonstituciji postane čista, brezbarvna tekočina brez tujkov. Rekonstituirano raztopino morate dodatno razredčiti. Velikosti pakiranja: 1, 5 in 10 vial na škatlo. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

#### **Ime in naslov proizvajalca**

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

**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

## **Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

### **Drugi viri informacij:**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer lahko najdete tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### **Navodila za uporabo – rekonstitucija, redčenje in uporaba**

Prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje je treba rekonstituirati z vodo za injekcije, razredčiti z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje in aplicirati bolniku z intravensko infuzijo.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj, je za shranjevanje med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Rekonstituirane raztopine naj se ne shranjuje, ampak naj se takoj razredči; le razredčeno raztopino se lahko shranjuje do 24 ur pri 2 °C–8 °C.

### **Uporabite aseptično tehniko.**

1. Število vial, ki jih je treba rekonstituirati, se določi na podlagi telesne mase bolnika. Potrebne vialje je treba vzeti iz hladilnika, da se lahko segrejejo na sobno temperaturo (po približno 30 minutah). Vsaka viala zdravila Fabrazyme je namenjena le enkratni uporabi.

### **Rekonstitucija**

2. Vsako vialo zdravila Fabrazyme 35 mg je treba rekonstituirati s 7,2 ml vode za injekcije. Preprečiti je treba močan curek vode za injekcije na prašek in nastajanje pene. To se naredi tako, da se kapljice vode za injekcije dodaja s počasnim spuščanjem po notranjosti vialje in ne neposredno na liofilizat. Vsako vialo se nežno zaziba in nagne. Vialje se ne sme obračati, vrteti ali pretresati.
3. Rekonstituirana raztopina vsebuje 5 mg agalzidaze beta na ml in je videti kot bistra brezbarvna raztopina. pH vrednost rekonstituirane raztopine je približno 7,0. Pred nadaljnjim redčenjem je treba vizualno pregledati rekonstituirano raztopino v vsaki viali, da se ugotovi delce in obarvanje. Raztopine naj se ne uporablja, če se v njej opazi tujke ali če je spremenila barvo.
4. Priporočljivo je, da se vialje razredči takoj po rekonstituciji, da se čimbolj zmanjša tvorbo beljakovinskih delcev čez čas.
5. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je potrebno zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.



## Redčenje

6. Pred dodajanjem rekonstituirane količine zdravila Fabrazyme, potrebne za bolnikov odmerek, je priporočljivo odstraniti enako količino 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje iz infuzijske vrečke.
7. Zrak iz infuzijske vrečke je treba odstraniti, da se čimbolj zmanjša medsebojno delovanje zraka/tekočine.
8. 7,0 ml (kar ustreza 35 mg) rekonstituirane raztopine je treba počasi izvleči iz vsake viale do celotne količine, ki je potrebna za bolnikov odmerek. Filtrirnih igel naj se ne uporablja in nastajanje pene je treba preprečiti.
9. Rekonstituirano raztopino je treba potem počasi vbrizgati neposredno v 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje (ne v preostali zrak) do končne koncentracije med 0,05 mg/ml in 0,7 mg/ml. Na osnovi individualnega odmerka je potrebno določiti celotni volumen 0,9 % raztopine natrijevega klorida za infuzijo (med 50 in 500 ml). Za odmerke, manjše od 35 mg, je treba uporabiti najmanj 50 ml, za odmerke med 35 in 70 mg je treba uporabiti najmanj 100 ml, za odmerke med 70 in 100 mg je treba uporabiti najmanj 250 ml in za odmerke, večje od 100 mg, je treba uporabiti le 500 ml. Infuzijsko vrečko je treba nežno obrniti ali nalahko gnesti, da se zmeša razredčeno raztopino. Infuzijske vrečke se ne sme tresti ali pretirano pretresati.

## Uporaba

10. Razredčeno raztopino je priporočljivo dajati skozi 0,2 µm linijski filter, ki veže enostavne beljakovine, da se odstrani vse beljakovinske delce, kar ne bo povzročilo nikakršne izgube aktivnosti agalzidaze beta. Začetna hitrost IV infuzije ne sme presegati 0,25 mg/min (15 mg/uro). V primeru reakcij, povezanih z infundiranjem, je mogoče hitrost infundiranja zmanjšati.

Ko enkrat ugotovite, da bolnik dobro prenaša infuzijo, lahko hitrost infundiranja z vsako naslednjo infuzijo postopoma povečujete od 0,05 do 0,083 mg/min (od 3 do 5 mg/h). V kliničnih preskušanjih pri klasičnih bolnikih so hitrost infundiranja povečevali postopoma, da so dosegli trajanje najmanj 2 uri. To je bilo doseženo po 8 začetnih infuzijah s hitrostjo 0,25 mg/min (15 mg/uro), med katerimi ni bilo nobene IARs, spremembe hitrosti infundiranja ali prekinitve infundiranja. Dodatno skrajšanje časa infundiranja na 1,5 ure je bilo dovoljeno pri bolnikih brez novih IARs med zadnjimi 10 infundiranjmi oziroma brez evidentiranih resnih neželenih učinkov med zadnjimi 5 infundiranjmi. Vsako povečanje hitrosti za 0,083 mg/min (~5 mg/uro) so ohranili za 3 zaporedna infundiranja, med katerimi ni bilo nobene nove IARs, spremembe hitrosti infundiranja ali prekinitve infundiranja, preden so izvedli nadaljnja povečanja hitrosti.

Za bolnike s telesno maso < 30 kg mora največja hitrost infundiranja ostati 0,25 mg/min (15 mg/uro).

## Navodilo za uporabo

### Fabrazyme 5 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje agalzidaza beta

#### **Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Fabrazyme in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Fabrazyme
3. Kako uporabljati zdravilo Fabrazyme
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Fabrazyme
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Fabrazyme in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Fabrazyme vsebuje učinkovino agalzidaza beta in se uporablja kot encimska nadomestna terapija pri Fabryjevi bolezni, pri kateri bodisi ni encima  $\alpha$ -galaktozidaze, ali pa je količina tega encima manjša od normalne. Če imate Fabryjevo bolezen, se maščobna snov globotriaozilceramid (GL-3) ne odstranjuje iz telesnih celic in se začne kopičiti v stenah krvnih žil vaših organov.

Zdravilo Fabrazyme je indicirano za uporabo v obliki dolgoročne encimske nadomestne terapije pri bolnikih s potrjeno diagnozo Fabryjeve bolezni.

Zdravilo Fabrazyme je indicirano pri odraslih, otrocih in mladostnikih, starih 8 let in več.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Fabrazyme**

##### **Ne uporabljajte zdravila Fabrazyme**

- Če ste alergični na agalzidazo beta ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Fabrazyme se posvetujte z zdravnikom.

Pri zdravljenju z zdravilom Fabrazyme lahko pride do reakcij, povezanih z infuzijo. Reakcija, povezana z infuzijo, je vsak neželeni učinek, do katerega pride med infundiranjem ali do konca dneva, na katerega ste prejeli infuzijo (glejte poglavje 4). Če se pri vas pojavi takšna reakcija, **nemudoma obvestite zdravnika**. Morda boste za preprečevanje nastanka takih reakcij potrebovali dodatna zdravila.

##### **Otroci in mladostniki**

Pri otrocih, starih od 0 do 4 leta, ni bilo opravljenih kliničnih študij. Tveganja in koristi zdravila Fabrazyme pri otrocih, starih od 5 do 7 let, še niso potrjena, zato za to starostno skupino ni možno priporočiti odmerka.

### **Druga zdravila in zdravilo Fabrazyme**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali oziroma če razmišljate o jemanju kateregakoli drugega zdravila, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Obvestite zdravnika, če jemljete katero koli zdravilo, ki vsebuje klorokvin, amjodaron, monobenzon ali gentamicin. Obstaja teoretično tveganje zmanjšane aktivnosti agalzidaze beta.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Izkušenj z uporabo zdravila Fabrazyme pri nosečnicah je malo. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Fabrazyme bolje izogibati. Zdravilo Fabrazyme se izloča v materino mleko. Posvetujte se z zdravnikom o tveganjih in prednostih dojenja v primerjavi z nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Fabrazyme. Študije o učinkih zdravila Fabrazyme na plodnost niso bile opravljene.

Če ste noseči ali dojite, menite, da ste noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne vozite avtomobila ali upravljajte s stroji, če se pri vas pojavi omotica, zaspanost, vrtoglavica ali omedlevica med dajanjem ali v kratkem času po uporabi zdravila Fabrazyme (glejte poglavje 4). Najprej se posvetujte z zdravnikom.

### **Zdravilo Fabrazyme vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Fabrazyme**

Zdravilo Fabrazyme se daje s kapalno infuzijo v veno (v obliki intravenske infuzije). Zdravilo je v obliki praška, ki ga bodo pred infundiranjem zmešali s sterilno vodo (glejte informacije za zdravstveno osebje na koncu teh navodil). Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Fabrazyme se uporablja le pod nadzorom zdravnika, ki se spozna na zdravljenje Fabryjeve bolezni. Zdravnik vam bo morda svetoval zdravljenje na domu, če izpolnujete določena merila. Posvetujte se z zdravnikom, če se želite zdraviti doma.

Priporočeni odmerek zdravila Fabrazyme za odrasle je 1 mg/kg telesne mase, enkrat na vsaka 2 tedna. Pri bolnikih z ledvičnimi boleznimi ni potrebna sprememba odmerka.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Priporočeni odmerek zdravila Fabrazyme za otroke in mladostnike od 8 do 16 let je 1 mg/kg telesne mase, enkrat na vsaka 2 tedna. Pri bolnikih z ledvičnimi boleznimi ni potrebna sprememba odmerka.

### **Če uporabite večji odmerek zdravila Fabrazyme, kot bi smeli**

Odmerki do 3 mg/kg telesne mase so se izkazali za varne.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Fabrazyme**

Če niste prejeli odmerka zdravila Fabrazyme, se obrnite na zdravnika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki so bili v kliničnih študijah vidni med infundiranjem ali kmalu po končanem infundiranju zdravila („reakcije, povezane z infuzijo“). Pri nekaterih bolnikih so poročali o hudih, življenjsko nevarnih alergijskih reakcijah („anafilaktične reakcije“). Če opazite kateri koli resen neželeni učinek, **o tem nemudoma obvestite zdravnika**.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so mrzlica, zvišana telesna temperatura, občutek mraza, občutek siljenja na bruhanje, bruhanje, glavobol in nenormalen občutek v koži (pekoč občutek ali mravljinca). Vaš zdravnik bo morda presodil, da je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali da morate prejemati dodatna zdravila za preprečevanje pojavljanja takšnih reakcij.

Seznam ostalih neželenih učinkov:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- |                                     |                                   |                                      |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| • bolečine v prsih                  | • zaspanost                       | • utrujenost                         |
| • težave pri dihanju                | • pospešen srčni utrip            | • navali vročine                     |
| • bledica                           | • trebušne bolečine               | • bolečine                           |
| • srbenje                           | • bolečine v hrbtu                | • stiskanje v grlu                   |
| • nenormalno izločanje solz         | • izpuščaj                        | • omotičnost                         |
| • občutek šibkosti                  | • počasno bitje srca              | • palpitacije                        |
| • tinitus                           | • globokemu spanju podobno stanje | • zmanjšana občutljivost za bolečino |
| • zamašenost nosu                   | • sinkopa                         | • pekoč občutek                      |
| • driska                            | • kašelj                          | • sopenje                            |
| • rdečica                           | • neugodje v trebuhu              | • urtikarija                         |
| • bolečine v mišicah                | • zatekanje obraza                | • bolečine v udih                    |
| • zvišan krvni tlak                 | • bolečine v sklepih              | • nazofaringitis                     |
| • nenadno zatekanje obraza ali grla | • znižan krvni tlak               | • vročično zardevanje                |
| • edem v udih                       | • občutek neugodja v prsih        | • občutek vročine                    |
| • vrtoglavica                       | • obrazni edem                    | • hipertermija                       |
| • neugodje v želodcu                | • poslabšanje težav z dihanjem    | • zmanjšana občutljivost v ustih     |
| • mišični krči                      | • zategnjenost mišic              | • mišično-skeletna togost            |

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- |                                  |                             |                                                 |
|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|
| • tremor                         | • pekoče oči                | • počasno bitje srca zaradi motenj v prevajanju |
| • rdeče oči                      | • zatekanje ušes            | • povečana občutljivost na bolečino             |
| • bolečina v ušesih              | • bronhospazem              | • kongestija zgornjega dela dihal               |
| • bolečina v grlu                | • smrkavost                 | • rdeč izpuščaj                                 |
| • hitro dihanje                  | • zgaga                     | • (lisasto vijolično) obarvanje kože            |
| • srbeč izpuščaj                 | • neugoden občutek na koži  | • hladnost udov                                 |
| • občutek vročine in mraza       | • mišično-skeletna bolečina | • strjevanje krvi na mestu injiciranja          |
| • oteženo požiranje              | • rinitis                   | • obarvanje kože                                |
| • bolečina na mestu infundiranja | • gripi podobna bolezen     | • edem                                          |
| • reakcija na mestu infundiranja | • bolehnost                 |                                                 |

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- |                             |                    |
|-----------------------------|--------------------|
| • nižje ravni kisika v krvi | • resno vnetje žil |
|-----------------------------|--------------------|

Pri nekaterih bolnikih, sprva zdravljenih s priporočenim odmerkom, so se po zmanjšanju odmerka za daljše obdobje nekateri simptomi Fabryjeve bolezni pojavljali pogosteje.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Fabrazyme**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake „EXP“. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

### Neodprte vial

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

### Rekonstituirana in razredčena raztopina

Rekonstituirane raztopine ne shranjujte, ampak jo takoj razredčite. Razredčeno raztopino lahko shranjujete do 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Fabrazyme**

- Učinkovina je agalزيدا beta. Ena viala vsebuje 5 mg. Po rekonstituciji ena viala vsebuje 5 mg agalزيدا beta na ml.
- Pomožne snovi so:
  - manitol (E421)
  - natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339)
  - dinatrijev fosfat heptahidrat (E339).

### **Izgled zdravila Fabrazyme in vsebina pakiranja**

Zdravilo Fabrazyme je dobavljeno kot bel do sivkastobel prašek. Po rekonstituciji postane čista, brezbarvna tekočina brez tujkov. Rekonstituirano raztopino morate dodatno razredčiti. Velikosti pakiranja: 1, 5 in 10 vial na škatlo. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

#### **Ime in naslov proizvajalca**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

**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.

**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: 800536389

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

## **Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

### **Drugi viri informacij:**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer lahko najdete tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### **Navodila za uporabo – rekonstitucija, redčenje in uporaba**

Prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje je treba rekonstituirati z vodo za injekcije, razredčiti z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje in aplicirati bolniku z intravensko infuzijo.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj, je za shranjevanje med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Rekonstituirane raztopine naj se ne shranjuje, ampak naj se jo takoj razredči; le razredčeno raztopino se lahko shranjuje do 24 ur pri 2 °C–8 °C.

### **Uporabite aseptično tehniko.**

1. Število vial, ki jih je treba rekonstituirati, se določi na podlagi telesne mase bolnika. Potrebne viale je treba vzeti iz hladilnika, da se lahko segrejejo na sobno temperaturo (po približno 30 minutah). Vsaka viala zdravila Fabrazyme je namenjena le enkratni uporabi.

### **Rekonstitucija**

2. Vsako vialo zdravila Fabrazyme 5 mg je treba rekonstituirati z 1,1 ml vode za injekcije. Preprečiti je treba močan curek vode za injekcije na prašek in nastajanje pene. To se naredi tako, da se kapljice vode za injekcije dodaja s počasnim spuščanjem po notranjosti vial in ne neposredno na liofilizat. Vsako vialo se nežno zaziba in nagne. Viala se ne sme obračati, vrteti ali pretresati.
3. Rekonstituirana raztopina vsebuje 5 mg agalzidaze beta na ml in je videti kot bistra brezbarvna raztopina. pH vrednost rekonstituirane raztopine je približno 7,0. Pred nadaljnjim redčenjem je treba vizualno pregledati rekonstituirano raztopino v vsaki viali, da se ugotovi delce in obarvanje. Raztopine naj se ne uporablja, če se v njej opazi tujke ali če je spremenila barvo.
4. Priporočljivo je, da se viala razredči takoj po rekonstituciji, da se čimbolj zmanjša tvorbo beljakovinskih delcev čez čas.
5. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je potrebno zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

## Redčenje

6. Pred dodajanjem rekonstituirane količine zdravila Fabrazyme, potrebne za bolnikov odmerek, je priporočljivo odstraniti enako količino 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje iz infuzijske vrečke.
7. Zrak iz infuzijske vrečke je treba odstraniti, da se čimbolj zmanjša medsebojno delovanje zraka/tekočine.
8. 7,0 ml (kar ustreza 35 mg) rekonstituirane raztopine je treba počasi izvleči iz vsake viala do celotne količine, ki je potrebna za bolnikov odmerek. Filtrirnih igel naj se ne uporablja in nastajanje pene je treba preprečiti.
9. Rekonstituirano raztopino je treba potem počasi vbrizgati neposredno v 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje (ne v preostali zrak) do končne koncentracije med 0,05 mg/ml in 0,7 mg/ml. Na osnovi individualnega odmerka je potrebno določiti celotni volumen 0,9 % raztopine natrijevega klorida za infuzijo (med 50 in 500 ml). Za odmerke, manjše od 35 mg, je treba uporabiti najmanj 50 ml, za odmerke med 35 in 70 mg je treba uporabiti najmanj 100 ml, za odmerke med 70 in 100 mg je treba uporabiti najmanj 250 ml in za odmerke, večje od 100 mg, je treba uporabiti le 500 ml. Infuzijsko vrečko je treba nežno obrniti ali nalahko gnesti, da se zmeša razredčeno raztopino. Infuzijske vrečke se ne sme tresti ali pretirano pretresati.

## Uporaba

10. Razredčeno raztopino je priporočljivo dajati skozi 0,2 µm linijski filter, ki veže enostavne beljakovine, da se odstrani vse beljakovinske delce, kar ne bo povzročilo nikakršne izgube aktivnosti agalzidaze beta. Začetna hitrost infuzije ne sme presegati 0,25 mg/min (15 mg/uro). V primeru reakcij, povezanih z infundiranjem, je mogoče hitrost infundiranja zmanjšati.

Ko enkrat ugotovite, da bolnik dobro prenaša infuzijo, lahko hitrost infundiranja z vsako naslednjo infuzijo postopoma povečujete od 0,05 do 0,083 mg/min (od 3 do 5 mg/h). V kliničnih preskušanjih pri klasičnih bolnikih so hitrost infundiranja povečevali postopoma, da so dosegli trajanje najmanj 2 uri. To je bilo doseženo po 8 začetnih infuzijah s hitrostjo 0,25 mg/min (15 mg/uro), med katerimi ni bilo nobene IARs, spremembe hitrosti infundiranja ali prekinitve infundiranja. Dodatno skrajšanje časa infundiranja na 1,5 ure je bilo dovoljeno pri bolnikih brez novih IARs med zadnjimi 10 infundiranjimi oziroma brez evidentiranih resnih neželenih učinkov med zadnjimi 5 infundiranjimi. Vsako povečanje hitrosti za 0,083 mg/min (~5 mg/uro) so ohranili za 3 zaporedna infundiranja, med katerimi ni bilo nobene nove IARs, spremembe hitrosti infundiranja ali prekinitve infundiranja, preden so izvedli nadaljnja povečanja hitrosti.

Za bolnike s telesno maso < 30 kg mora največja hitrost infundiranja ostati 0,25 mg/min (15 mg/uro).