

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fabrazyme 35 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu leczniczego Fabrazyme zawiera 35 mg agalzydazy beta. Po dodaniu 7,2 ml wody do wstrzykiwań, każda fiolka produktu leczniczego Fabrazyme zawiera 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalzydazy beta. Odtworzony koncentrat należy rozcieńczyć (patrz pkt. 6.6).

Agalzydaza beta jest postacią ludzkiej α -galaktozydazy A i wytwarzana jest metodą rekombinacji DNA z użyciem hodowli komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Sekwencja aminokwasów postaci rekombinowanej, jak również sekwencja nukleotydów, która ją koduje są identyczne z naturalną postacią α -galaktozydazy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
Liofilizowana bryłka lub proszek o barwie białej lub białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fabrazyme jest stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór α -galaktozydazy A).

Produkt Fabrazyme jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od 8 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Fabrazyme powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Fabrazyme wynosi 1 mg/kg mc. podawana raz na dwa tygodnie w postaci infuzji.

W badaniach klinicznych stosowano alternatywne schematy dawkowania. W jednym z tych badań stwierdzono, że u niektórych pacjentów po podawaniu początkowej dawki 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie przez 6 miesięcy dawka 0,3 mg/kg mc. stosowana co 2 tygodnie może podtrzymać zmniejszanie złogów GL-3 w pewnych typach komórek; długofalowe znaczenie kliniczne tych obserwacji nie zostało jednak ustalone (patrz pkt. 5.1).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości początkowa szybkość infuzji nie może być większa niż 0,25 mg/min (15 mg/godzinę). Jeżeli pacjent dobrze toleruje lek, podczas kolejnych infuzji szybkość podawania można stopniowo zwiększać.

Infuzje produktu leczniczego Fabrazyme w domu można rozważyć u pacjentów, którzy dobrze je tolerują. Decyzja o przeprowadzaniu infuzji w domu powinna zostać podjęta zgodnie z oceną i zaleceniem lekarza prowadzącego. Pacjenci, u których podczas infuzji domowych występują reakcje

niepożądane muszą natychmiast **przerwać infuzję** i skorzystać z pomocy fachowego personelu medycznego. Przeprowadzenie kolejnych infuzji może wymagać warunków klinicznych. Dawka i szybkość infuzji w domu powinny być stałe i nie należy ich zmieniać bez nadzoru fachowego personelu medycznego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności zmiany dawki leku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności działania produktu leczniczego Fabrazyme u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, dlatego nie można obecnie zalecić sposobu dawkowania leku u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci w wieku 0-7 lat i nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku w tej grupie wiekowej. W związku z tym nie można zalecić dawkowania u pacjentów tej grupy wiekowej. Nie jest konieczna zmiana dawki dla dzieci w wieku od 8 do 16 lat

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca odtwarzania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Immunogenność

Ponieważ agalzydaza beta (r-hαGAL) jest rekombinowanym białkiem, u pacjentów z niewielką lub z brakiem rezydualnej czynności enzymu można spodziewać się pojawienia przeciwciał IgG. U większości pacjentów przeciwciała IgG przeciwko r-hαGAL pojawiają się najczęściej w ciągu 3 miesięcy od pierwszego podania produktu leczniczego Fabrazyme. Podczas badań klinicznych w miarę upływu czasu u większości serododatnich pacjentów, stwierdzono zarówno zmniejszenie miana przeciwciał (na podstawie więcej niż czterokrotnego zmniejszenia miana przeciwciał pomiędzy najwyższym pomiarem a ostatnim pomiarem u 40% pacjentów), tolerancję (brak wykrywalnych przeciwciał potwierdzony przez 2 kolejne analizy radioimmunoprecypitacji u 14% pacjentów) jak i brak zmian (35% pacjentów).

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów z przeciwciałami przeciwko r-hαGAL istnieje większa możliwość wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. *infusion associated reactions* — IAR), które są określane jako reakcje niepożądane występujące w dniu podania infuzji. W przypadku takich pacjentów, podczas ponownego podawania agalzydazy beta należy zachować ostrożność (patrz pkt. 4.8). Należy monitorować stężenie przeciwciał.

Podczas badań klinicznych u sześćdziesięciu siedmiu procent (67 %) pacjentów wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją (patrz pkt. 4.8). Częstość występowania takich reakcji malała wraz z upływem czasu. Podczas badań klinicznych pacjenci, u których pojawiły się łagodne lub umiarkowane reakcje związane z infuzją podczas leczenia agalzydazą beta kontynuowali leczenie po zmniejszeniu szybkości podawania leku (~ 0,15 mg/min; 10 mg/godzinę) i (lub) stosowaniu premedykacji lekami przeciwhistaminowymi, paracetamolem, ibuprofenem i (lub) kortykosteroidami.

Nadwrażliwość

Tak, jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów leczniczych zawierających białko, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego.

U niewielkiej liczby pacjentów wystąpiły reakcje przypominające nadwrażliwość wczesną (Typu I). Jeśli wystąpią ciężkie reakcje typu alergicznego lub typu anafilaktycznego, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Fabrazyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych obowiązujących w leczeniu nagłych przypadków. W badaniu klinicznym sześciu pacjentom z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał IgE lub z dodatnim wynikiem testu skórnoego na produkt ponownie ostrożnie podawano produkt leczniczy Fabrazyme. Podczas tego badania klinicznego produkt był podawany w małej dawce i z mniejszą szybkością infuzji ($1/2$ dawki leczniczej z $1/25$ początkowej standardowo zalecanej szybkości). Jeśli pacjent toleruje lek, dawkę można zwiększyć do osiągnięcia dawki leczniczej wynoszącej 1 mg/kg mc., a w miarę dalszej poprawy tolerancji szybkość podawania można stopniowo zwiększać.

Pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek

U pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek wpływ leczenia produktem leczniczym Fabrazyme na nerki może być ograniczony.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji i badań *in vitro* dotyczących metabolizmu. Biorąc pod uwagę metabolizm agalzydazy beta, nie wydaje się, aby uczestniczyła ona w interakcjach międzylekowych, w których pośredniczy cytochrom P450.

Produktu Fabrazyme nie należy podawać z chlorochiną, amiodaronem, monobenzonem czy gentamycyną z powodu teoretycznego ryzyka zahamowania aktywności wewnątrzkomórkowej α -galaktozydazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania agalzydazy beta u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój zarodka/płodu (patrz pkt. 5.3).

Produktu leczniczego Fabrazyme nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Agalzydaza beta może przenikać do mleka matki. Ponieważ nie ma danych dotyczących oddziaływania agalzydazy beta na niemowlęta karmione mlekiem matki, w trakcie leczenia produktem leczniczym Fabrazyme zaleca się przerwanie karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjalny wpływ produktu leczniczego Fabrazyme na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Fabrazyme może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w dniu jego podania, ponieważ mogą wystąpić zawroty głowy, senność i omdlenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ponieważ agalazydaza beta (r-haGAL) jest białkiem rekombinowanym, u pacjentów z niewielką rezydualną czynnością enzymu lub jej brakiem można spodziewać się pojawienia przeciwciał IgG. U pacjentów z przeciwciałami przeciwko r-haGAL istnieje większa możliwość wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. *infusion associated reactions* — IAR). U niewielkiej liczby pacjentów wystąpiły reakcje przypominające nadwrażliwość wczesną (Typu I) (patrz punkt 4.4).

Do bardzo częstych reakcji niepożądanych należały dreszcze, gorączka, uczucie zimna, nudności, wymioty, ból głowy i parestezja. U sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją. Po wprowadzeniu na rynek zgłaszano reakcje anafilaktoidalne.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W poniższej tabeli są wymienione działania niepożądane odnotowane u 168 pacjentów (154 mężczyzn i 14 kobiet) leczonych produktem leczniczym Fabrazyme podawanym w dawce 1 mg/kg mc. co dwa tygodnie w co najmniej jednej infuzji, podczas leczenia trwającego nie dłużej niż 5 lat. Podano nazwę układu i narządu, którego dotyczą oraz częstości występowania (bardzo często > 1/10, często $\geq$ 1/100 do < 1/10 i niezbyt często $\geq$ 1/1000 do < 1/100). Wystąpienie działań niepożądanych u pojedynczego pacjenta jest określone jako niezbyt częste, z uwagi na względnie małą liczbę leczonych pacjentów. W poniższej tabeli uwzględniono również działania niepożądane zgłoszone tylko w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, z częstością występowania określoną jako „nieznana” (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Opisane reakcje niepożądane miały przeważnie przebieg łagodny i umiarkowany:

Częstość działań niepożądanych związanych z leczeniem produktem leczniczym Fabrazyme

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zapalenie nosogardzieli	zapalenie błony śluzowej nosa	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	-	reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, parestezje	zawroty głowy, senność, niedoczulica, pieczenie, letarg, omdlenie	przeczulica dotykowa, drżenie	-
Zaburzenia oka	-	zwiększone łzawienie	swędzenie oczu, przekrwienie oczu	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-	szum w uszach, zawroty głowy	obrzęk uszny, ból ucha	-
Zaburzenia serca	-	tachykardia, bradykardia, kołatanie serca	bradykardia zatokowa	-
Zaburzenia naczyniowe	-	nagłe zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie, błądność, niedociśnienie, uderzenia gorąca	obwodowe uczucie zimna	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	duszność, przekrwienie nosa, ucisk w gardle, świszczący oddech, kaszel, zaostrenie duszności	skurcz oskrzeli, ból gardła i krtani, wyciek wodnisty z nosa, szybki oddech, przekrwienie górnych dróg oddechowych	niedotlenienie
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu, dolegliwości żołądkowe, niedoczulica jamy ustnej, biegunka	dyspepsja, dysfagia	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	świąd, pokrzywka, wysypka, rumień, świąd uogólniony, obrzęk angioneurotyczny, obrzęk twarzy, wysypka grudkowo-plamkowa	sinica marmurkowata, wysypka rumieniowata, wysypka ze świądem, odbarwienie skóry, dyskomfort skóry	leukocytoklastyczne zapalenie naczyń
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	ból w kończynach, ból mięśni, ból pleców, skurcze mięśni, ból stawów, napięcie mięśni, sztywność	ból mięśniowo-szkieletowy	-

		mięśniowo-szkieletowa		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	dreszcze, gorączka, uczucie chłodu	zmęczenie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, uczucie gorąca, zmęczenie, obrzęk kończyn, ból w klatce piersiowej, astenia, ból, obrzęk twarzy, hipertermia	uczucie gorąca i zimna, objawy grypopodobne, ból w miejscu infuzji, reakcje w miejscu infuzji, zakrzepica w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk	-
Badania diagnostyczne	-	-	-	zmniejszone nasycenie krwi tlenem

Dla potrzeb niniejszej tabeli $\geq 1\%$ jest określone jako działania niepożądane występujące u 2 lub więcej pacjentów.

Terminologię działań niepożądanych określono według (MedDRA)

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z infuzją

W większości przypadków reakcje związane z infuzją występowały w postaci gorączki i dreszczów. Dodatkowo objawy obejmowały łagodne lub umiarkowane uczucie duszności, niedotlenienie (zmniejszone nasycenie krwi tlenem), ucisk w gardle, dyskomfort w klatce piersiowej, napady gorąca, świąd, pokrzywkę, obrzęk twarzy, obrzęk naczyniowo-nerwowy, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli, przyspieszony oddech, głośny oddech, nadciśnienie, niedociśnienie, tachykardię, kołatanie serca, ból brzucha, nudności, wymioty, ból związany z infuzją leku, w tym ból kończyn, bóle mięśniowe oraz bóle głowy.

Reakcje związane z infuzją leczono poprzez zmniejszenie szybkości infuzji oraz jednoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwhistaminowych i(lub) kortykosteroidów. Przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją występowała u sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów. Częstość występowania tych reakcji malała wraz z upływem czasu. Większość tych reakcji niepożądanych związanych z podawaniem leku można przypisać tworzeniu się przeciwciał IgG i(lub) aktywacji układu dopełniacza. U niewielkiej liczby pacjentów wykryto przeciwciała IgE (patrz pkt. 4.4).

Dzieci i młodzież

Ograniczone informacje sugerują, że profil bezpieczeństwa stosowania produktu Fabrazyme u dzieci (w wieku ponad 7 lat) i młodzieży nie różni się od profilu obserwowanego u pacjentów dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 3 mg/kg mc.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy.
Kod ATC: A16AB04

Choroba Fabry'ego

Choroba Fabry'ego jest dziedziczną, heterogenną, wieloukładową chorobą progresywną, występującą zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Charakteryzuje się niedoborem α -galaktozydazy. W wyniku zmniejszenia lub braku aktywności α -galaktozydazy następuje spichrzanie GL-3 w lizosomach wielu typów komórek, w tym w komórkach śródbłonkowych i mięszzowych, ostatecznie prowadząc do

zagrożającego życiu pogorszenia się stanu klinicznego wskutek powikłań nerkowych, sercowych i mózgowo-naczyniowych.

Mechanizm działania

Uzasadnieniem do stosowania enzymatycznej terapii zastępczej jest przywrócenie aktywności enzymatycznej do poziomu wystarczającego do usunięcia nagromadzonego podłoża w tkankach narządów, w ten sposób zapobiegając, stabilizując lub odwracając postępujące pogarszanie się czynności tych narządów przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian.

Po podaniu dożylnym agalzydaza beta jest szybko usuwana z układu krążenia i wychwytywana przez lizosomy komórek śródbłonna naczyń oraz komórek mięszsowych, najprawdopodobniej z udziałem receptorów mannozo-6-fosforanowych, mannozowych i receptorów asialoglikoproteinowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Fabrazyme oceniono w jednym badaniu z udziałem dzieci, w jednym badaniu określającym dawkę, w dwóch badaniach kontrolowanych placebo prowadzonych metodą podwójnego zaślepienia wyniku oraz w jednym, otwartym badaniu będącym kontynuacją wcześniej prowadzonego badania z udziałem zarówno mężczyzn, jak i kobiet.

W badaniu określającym dawkę dokonano oceny działania dawek 0,3 mg/kg mc., 1,0 mg/kg mc. i 3,0 mg/kg mc. co dwa tygodnie oraz 1,0 mg/kg mc. i 3,0 mg/kg mc. co dwa dni. Przy wszystkich dawkach zaobserwowano zmniejszenie GL-3 w nerkach, sercu, skórze i osoczu. Złogi GL-3 w osoczu ulegały zmniejszeniu w zależności od dawki, ale zmniejszenie to było mniej wyraźne podczas podawania dawki 0,3 mg/kg mc. Reakcje związane z infuzją również były zależne od dawki.

W pierwszym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, produkt leczniczy Fabrazyme okazał się skuteczny w usuwaniu GL-3 ze śródbłonna naczyń nerek po 20 tygodniach leczenia. Usunięcie GL-3 stwierdzono u 69% (20/29) pacjentów leczonych produktem leczniczym Fabrazyme, czego nie stwierdzono u żadnego pacjenta, któremu podawano placebo ($p < 0,001$). Wynik ten został następnie potwierdzony statystycznie istotnym zmniejszeniem złogów GL-3 w nerkach, sercu i skórze ocenianych wspólnie oraz w poszczególnych narządach u pacjentów otrzymujących agalzydazę beta, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo ($p < 0,001$). Ponadto w otwartym badaniu będącym kontynuacją wcześniej prowadzonego badania, po leczeniu agalzydazą beta wykazano utrzymujące się zmniejszenie ilości złogów GL-3 w śródbłonku naczyniowym nerek. Taki wynik uzyskano u 47 z 49 pacjentów (96%), których stan można było ocenić w 6. miesiącu badania oraz u 8 z 8 pacjentów (100%), których stan można było ocenić na koniec badania (łącznie nie dłużej niż do 5 lat leczenia). Zmniejszenie ilości złogów GL-3 uzyskano również w kilku innych rodzajach komórek nerek. W wyniku zastosowanego leczenia stężenia GL-3 w osoczu szybko osiągnęły wartości prawidłowe, które utrzymywały się przez 5 lat.

U większości pacjentów czynność nerek mierzona wielkością filtracji kłębuszkowej i stężeniem kreatyniny w surowicy oraz białkomoczem pozostała stabilna. Jednak u niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek, wpływ leczenia produktem leczniczym Fabrazyme na czynność nerek był ograniczony.

Pomimo, że nie prowadzono specjalnych badań oceny działania na podmiotowe i przedmiotowe objawy neurologiczne, wyniki zastosowania enzymatycznej terapii zastępczej wskazują na możliwość uzyskania u pacjentów zmniejszenia bólu i poprawę jakości życia.

Przeprowadzono inne badanie kliniczne kontrolowane placebo metodą podwójnego zaślepienia wyniku z udziałem 82 pacjentów, które miało na celu ustalenie, czy produkt leczniczy Fabrazyme zmniejsza częstość występowania chorób nerek, serca i naczyń mózgowych lub zgonu. Wskaźnik zdarzeń klinicznych był znacznie niższy u pacjentów leczonych produktem leczniczym Fabrazyme w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo [zmniejszenie ryzyka = 53%, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent-to-treat*) ($p = 0,0577$); zmniejszenie ryzyka = 61% dla populacji

według protokołu ($p = 0,0341$). Podobny wynik uzyskano dla zdarzeń związanych z nerkami, sercem i naczyniami mózgu.

Wyniki tych badań wskazują, że u pacjentów we wczesnym i zaawansowanym stadium choroby Fabry'ego leczenie produktem leczniczym Fabrazyme w dawce 1 mg/kg mc. co drugi tydzień zapewnia korzyści kliniczne w zakresie kluczowych wyników klinicznych. Z uwagi na to, że choroba ta postępuje powoli, jej wczesne wykrycie i leczenie może mieć kluczowe znaczenie dla osiągnięcia najlepszych wyników leczenia.

Do dodatkowego badania mającego na celu obserwację zmniejszenia złogów GL-3 w tkankach nerek i skóry przy alternatywnym schemacie dawkowania włączono 21 pacjentów płci męskiej. U większości pacjentów po leczeniu dawką 1 mg/kg mc. co dwa tygodnie przez 24 tygodnie, stosowanie dawki 0,3 mg/kg mc. co 2 tygodnie przez 18 miesięcy pozwalało utrzymać zmniejszenie złogów komórkowej GL-3 w komórkach śródbłonna naczyniowego nerek i innych komórkach nerek i skóry (śródbłonek naczyniowy powierzchniowej warstwy skóry). Jednak przy mniejszej dawce pewien wpływ na zmniejszanie złogów GL-3 u niektórych pacjentów mogą mieć przeciwciała IgG. Z uwagi na ograniczenia wynikające z założeń badania (niewielka liczba pacjentów), nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących schematu dawkowania podtrzymującego. Obserwacje te sugerują jednak, że po początkowej dawce odciażającej 1 mg/kg mc., dawka 0,3 mg/kg mc. stosowana co 2 tygodnie może u niektórych pacjentów być wystarczająca do utrzymania zmniejszania złogów GL-3.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu wyniki uzyskano z badań pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie od dawki 1 mg/kg stosowanej co 2 tygodnie i otrzymywali stopniowo zmniejszaną dawkę przez dłuższy czas. U niektórych z tych pacjentów obserwowano zwiększenie częstości występowania następujących objawów: ból, parestezje i biegunka; ponadto obserwowano zaburzenia serca, ośrodkowego układu nerwowego i nerek. Te objawy są typowe w przebiegu choroby Fabry'ego.

Dzieci i młodzież

W otwartym badaniu u dzieci, szesnastu pacjentów z chorobą Fabry'ego (w wieku 8-16 lat; 14 płci męskiej, 2 płci żeńskiej) leczono przez jeden rok. Zmniejszenie złogów GL-3 w śródbłoku naczyniowym powierzchniowej warstwy skóry uzyskano u wszystkich pacjentów, u których były one obecne w pomiarze wyjściowym. U dwóch pacjentek występowały niewielkie złogi GL-3 (lub ich nie było) w śródbłoku naczyniowym powierzchniowej warstwy skóry, co spowodowało, że wniosek ten odnosi się wyłącznie do pacjentów płci męskiej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu agalzydazy beta dorosłym pacjentom w dawkach 0,3 mg/kg mc., 1 mg/kg mc. i 3 mg/kg mc. wartości AUC wzrastały bardziej niż proporcjonalnie do dawki z powodu zmniejszonego klirensu, co wskazuje na jego wysycenie. Okres półtrwania w fazie eliminacji zależał od dawki i zawierał się w przedziale od 45 do 100 minut.

Po podaniu w infuzji agalzydazy beta dorosłym pacjentom przez w przybliżeniu 300 minut w dawce 1 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, średnie stężenie C_{max} w osoczu wynosiło od 2000 ng/ml do 3500 ng/ml, a wartość AUC_{inf} od 370 $\mu g \cdot min/ml$ do 780 $\mu g \cdot min/ml$. Wartość V_{ss} wynosiła od 8,3 l do 40,8 l, klirens osoczowy od 119 ml/min do 345 ml/min, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji od 80 do 120 minut.

Agalzydaza beta jest białkiem i dlatego przypuszcza się, że jest metabolizowana na drodze hydrolizy wiązań peptydowych. Tak, więc nie wydaje się, aby upośledzona czynność wątroby wpływała na farmakokinetykę agalzydazy beta w sposób istotny klinicznie. Uważa się, że eliminacja agalzydazy beta przez nerki jest mniej znaczącą drogą jej usuwania.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę produktu Fabrazyme oceniano również u 15 dzieci (w wieku od 8,5 do 16 lat o masie ciała od 27,1 do 64,9 kg). W tej populacji masa ciała nie miała wpływu na klirens agalzydazy.

Początkowy klirens wynosił 77 ml/min przy objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynoszącej 2,6 l; okres półtrwania wynosił 55 min. Po serokonwersji IgG nastąpiło zmniejszenie klirensu do 35 ml/min, zwiększenie V_{ss} do 5,4 l i okresu półtrwania do 240 min. W powiązaniu ze zmianami serokonwersji wystąpiło dwu-, trzykrotne zwiększenie ekspozycji na podstawie AUC i C_{max} . Po zwiększeniu ekspozycji po serokonwersji nie wystąpiły nieoczekiwane problemy dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu jednorazowym lub wielokrotnym nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań dotyczących innych stadiów rozwoju. Nie podejrzewa się genotoksycznego i rakotwórczego działania produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

mannitol
sodu diwodorofosforan jednowodny
sodu wodorofosforan siedmiowodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności nie wolno mieszać produktu Fabrazyme z innymi produktami leczniczymi w tej samej infuzji.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Koncentrat i roztwór rozcieńczony

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być podany natychmiast po przygotowaniu. Jeśli nie zostanie wykorzystany natychmiast, wówczas odpowiedzialność za warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi osoba podająca. Po odtworzeniu koncentrat nie może być przechowywany, należy go natychmiast rozcieńczyć. Można przechowywać tylko rozcieńczony roztwór, jednak nie dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2 °C–8 °C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Fabrazyme 35 mg dostarczany jest w 20 ml fiolkach z przezroczystego szkła typu I. Fiolka zamknięta jest silikonowym korkiem butylowym, aluminiowym kołnierzem zabezpieczającym oraz plastikową zrywalną nakrywką.

Wielkość opakowań: 1, 5 i 10 fiolek w kartoniku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji musi być rozpuszczony w wodzie do wstrzykiwań, a następnie rozcieńczony 0,9% roztworem chlorku sodu do podawania dożylnego i podany jako infuzja. Wykonywać w warunkach aseptycznych.

1. Liczbę potrzebnych fiolek, należy określić na podstawie masy ciała pacjenta, a następnie wyjąć je z lodówki, aby osiągnęły temperaturę pokojową (przez około 30 minut). Każda fiolka produktu leczniczego Fabrazyme przeznaczona jest do jednorazowego użytku.

Odtwarzanie

2. Do każdej fiołki produktu leczniczego Fabrazyme 35 mg należy dodać 7,2 ml wody do wstrzykiwań. Należy unikać gwałtownego wstrzykiwania wody do fiołki z proszkiem oraz spienienia roztworu. W tym celu do fiołki należy dodawać pojedynczymi kroplami wodę do wstrzykiwań, nie bezpośrednio na liofilizowany proszek. Delikatnie okręcać i przechylać każdą fiołkę. Nie odwracać, nie wirować ani nie wstrząsać fiołki.
3. Odtworzony koncentrat zawiera 5 mg enzymu w 1 ml. Jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem o pH około 7,0. Przed rozcieńczaniem, należy przyrzeć się koncentratowi w każdej fiołce, czy nie zawiera jakichkolwiek cząstek stałych lub czy nie zmienił barwy. Nie używać roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub jeśli wystąpiła zmiana jego barwy.
4. Aby z upływem czasu zminimalizować tworzenie się cząsteczek stałych, po odtworzeniu koncentratu zaleca się jego natychmiastowe rozcieńczenie.
5. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozcieńczanie

6. Przed dodaniem odtworzonego koncentratu Fabrazyme w objętości wymaganej dla sporządzenia dawki dla jednego pacjenta, zaleca się usunięcie równoważnej objętości 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań dożylnych z worka do infuzji.
7. Usunąć powietrze z worka do infuzji, aby zminimalizować powierzchnię oddziaływania powietrza i płynu.
8. Z każdej fiołki powoli pobrać 7 ml odtworzonego koncentratu (równowartość 35 mg) do uzyskania całkowitej objętości koniecznej do otrzymania dawki dla jednego pacjenta. Nie używać igieł z filtrem i unikać wytwarzania piany.
9. Następnie powoli wstrzyknąć odtworzony koncentrat bezpośrednio do 0,9% roztworu chlorku sodu do podawania dożylnego (nie do ewentualnej przestrzeni powietrznej), do uzyskania końcowego stężenia od 0,05 mg/ml do 0,7 mg/ml. Określić łączną objętość roztworu chlorku sodu 0,9% do infuzji (od 50 do 500 ml) na podstawie indywidualnej dawki. W przypadku dawek mniejszych niż 35 mg należy stosować minimum 50 ml, w przypadku dawek od 35 do 70 mg należy stosować minimum 100 ml, w przypadku dawek od 70 do 100 mg stosować minimum 250 ml, a w przypadku dawek przekraczających 100 mg stosować tylko 500 ml. Delikatnie odwrócić lub masować worek do infuzji, aby wymieszać rozcieńczony roztwór. Nie wstrząsać ani nie poruszać nadmiernie workiem do infuzji.

Podawanie

10. Aby usunąć wszystkie cząsteczki białkowe, które mogłyby spowodować utratę aktywności agalazydazy beta zaleca się podawanie rozcieńczonego roztworu przez wbudowany filtr 0,2 µm o

małej zdolności wiązania białek.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości początkowa szybkość infuzji nie może przekraczać 0,25 mg/min (15 mg/godz.). Po stwierdzeniu u pacjenta dobrej tolerancji leku szybkość podawania może być stopniowo zwiększana podczas kolejnych infuzji.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/188/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 sierpnia 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 sierpnia 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fabrazyme 5 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu leczniczego Fabrazyme zawiera 5 mg agalzydazy beta. Po dodaniu 1,1 ml wody do wstrzykiwań, każda fiolka produktu leczniczego Fabrazyme zawiera 5 mg/ml agalzydazy beta. Odtworzony koncentrat należy rozcieńczyć (patrz pkt. 6.6).

Agalzydaza beta jest postacią ludzkiej α -galaktozydazy A i wytwarzana jest metodą rekombinacji DNA z użyciem hodowli komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Sekwencja aminokwasów postaci rekombinowanej, jak również sekwencja nukleotydów, która ją koduje są identyczne z naturalną postacią α -galaktozydazy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
Liofilizowana bryłka lub proszek o barwie białej lub białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fabrazyme jest stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór α -galaktozydazy A).

Produkt Fabrazyme jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od 8 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Fabrazyme powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Fabrazyme wynosi 1 mg/kg mc. podawana raz na dwa tygodnie w postaci infuzji.

W badaniach klinicznych stosowano alternatywne schematy dawkowania. W jednym z tych badań stwierdzono, że u niektórych pacjentów po podawaniu początkowej dawki 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie przez 6 miesięcy dawka 0,3 mg/kg mc. stosowana co 2 tygodnie może podtrzymać zmniejszanie złogów GL-3 w pewnych typach komórek; długofalowe znaczenie kliniczne tych obserwacji nie zostało jednak ustalone (patrz pkt. 5.1).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości początkowa szybkość infuzji nie może być większa niż 0,25 mg/min (15 mg/godzinę). Jeżeli pacjent dobrze toleruje lek, podczas kolejnych infuzji szybkość podawania można stopniowo zwiększać.

Infuzje produktu leczniczego Fabrazyme w domu można rozważyć u pacjentów, którzy dobrze je tolerują. Decyzja o przeprowadzaniu infuzji w domu powinna zostać podjęta zgodnie z oceną i zaleceniem lekarza prowadzącego. Pacjenci, u których podczas infuzji domowych występują reakcje

niepożądane muszą natychmiast **przerwać infuzję** i skorzystać z pomocy fachowego personelu medycznego. Przeprowadzenie kolejnych infuzji może wymagać warunków klinicznych. Dawka i szybkość infuzji w domu powinny być stałe i nie należy ich zmieniać bez nadzoru fachowego personelu medycznego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności zmiany dawki leku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności działania produktu leczniczego Fabrazyme u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, dlatego nie można obecnie zalecić sposobu dawkowania leku u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci w wieku 0-7 lat i nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku w tej grupie wiekowej. W związku z tym nie można zalecić dawkowania u pacjentów tej grupy wiekowej. Nie jest konieczna zmiana dawki dla dzieci w wieku od 8 do 16 lat

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca odtwarzania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Immunogenność

Ponieważ agalzydaza beta (r-hαGAL) jest rekombinowanym białkiem, u pacjentów z niewielką lub z brakiem rezydualnej czynności enzymu można spodziewać się pojawienia przeciwciał IgG. U większości pacjentów przeciwciała IgG przeciwko r-hαGAL pojawiają się najczęściej w ciągu 3 miesięcy od pierwszego podania produktu leczniczego Fabrazyme. Podczas badań klinicznych w miarę upływu czasu u większości serododatnich pacjentów, stwierdzono zarówno zmniejszenie miana przeciwciał (na podstawie więcej niż czterokrotnego zmniejszenia miana przeciwciał pomiędzy najwyższym pomiarem a ostatnim pomiarem u 40% pacjentów), tolerancję (brak wykrywalnych przeciwciał potwierdzony przez 2 kolejne analizy radioimmunoprecypitacji u 14% pacjentów) jak i brak zmian (35% pacjentów).

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów z przeciwciałami przeciwko r-hαGAL istnieje większa możliwość wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. *infusion associated reactions* — IAR), które są określane jako reakcje niepożądane występujące w dniu podania infuzji. W przypadku takich pacjentów, podczas ponownego podawania agalzydazy beta należy zachować ostrożność (patrz pkt. 4.8). Należy monitorować stężenie przeciwciał.

Podczas badań klinicznych u sześćdziesięciu siedmiu procent (67 %) pacjentów wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją (patrz pkt. 4.8). Częstość występowania takich reakcji malała wraz z upływem czasu. Podczas badań klinicznych pacjenci, u których pojawiły się łagodne lub umiarkowane reakcje związane z infuzją podczas leczenia agalzydazą beta kontynuowali leczenie po zmniejszeniu szybkości podawania leku (~ 0,15 mg/min; 10 mg/godzinę) i (lub) stosowaniu premedykacji lekami przeciwhistaminowymi, paracetamolem, ibuprofenem i (lub) kortykosteroidami.

Nadwrażliwość

Tak jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów leczniczych zawierających białko, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego.

U niewielkiej liczby pacjentów wystąpiły reakcje przypominające nadwrażliwość wczesną (Typu I). Jeśli wystąpią ciężkie reakcje typu alergicznego lub typu anafilaktycznego, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Fabrazyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych obowiązujących w leczeniu nagłych przypadków. W badaniu klinicznym sześciu pacjentom z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał IgE lub z dodatnim wynikiem testu skórniego na produkt ponownie ostrożnie podawano produkt leczniczy Fabrazyme. Podczas tego badania klinicznego produkt był podawany w małej dawce i z mniejszą szybkością infuzji ($1/2$ dawki leczniczej z $1/25$ początkowej standardowo zalecanej szybkości). Jeśli pacjent toleruje lek, dawkę można zwiększyć do osiągnięcia dawki leczniczej wynoszącej 1 mg/kg mc., a w miarę dalszej poprawy tolerancji szybkość podawania można stopniowo zwiększać.

Pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek

U pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek wpływ leczenia produktem leczniczym Fabrazyme na nerki może być ograniczony.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji i badań *in vitro* dotyczących metabolizmu. Biorąc pod uwagę metabolizm agalzydazy beta, nie wydaje się, aby uczestniczyła ona w interakcjach międzylekowych, w których pośredniczy cytochrom P450.

Produktu Fabrazyme nie należy podawać z chlorochiną, amiodaronem, monobenzonem czy gentamycyną z powodu teoretycznego ryzyka zahamowania aktywności wewnątrzkomórkowej α -galaktozydazy.

4.7 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania agalzydazy beta u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój zarodka/płodów (patrz pkt. 5.3).

Produktu leczniczego Fabrazyme nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Agalzydaza beta może przenikać do mleka matki. Ponieważ nie ma danych dotyczących oddziaływania agalzydazy beta na niemowlęta karmione mlekiem matki, w trakcie leczenia produktem leczniczym Fabrazyme zaleca się przerwanie karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjalny wpływ produktu leczniczego Fabrazyme na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Fabrazyme może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w dniu jego podania, ponieważ mogą wystąpić zawroty głowy, senność i omdlenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ponieważ agalazydaza beta (r-haGAL) jest białkiem rekombinowanym, u pacjentów z niewielką rezydualną czynnością enzymu lub jej brakiem można spodziewać się pojawienia przeciwciał IgG. U pacjentów z przeciwciałami przeciwko r-haGAL istnieje większa możliwość wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. *infusion associated reactions* — IAR). U niewielkiej liczby pacjentów wystąpiły reakcje przypominające nadwrażliwość wczesną (Typu I) (patrz punkt 4.4).

Do bardzo częstych reakcji niepożądanych należały dreszcze, gorączka, uczucie zimna, nudności, wymioty, ból głowy i parestezja. U sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją. Po wprowadzeniu na rynek zgłaszano reakcje anafilaktoidalne.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W poniższej tabeli są wymienione działania niepożądane odnotowane u 168 pacjentów (154 mężczyzn i 14 kobiet) leczonych produktem leczniczym Fabrazyme podawanym w dawce 1mg/kg mc. co dwa tygodnie w co najmniej jednej infuzji, podczas leczenia trwającego nie dłużej niż 5 lat. Podano nazwę układu i narządu, którego dotyczą oraz częstości występowania (bardzo często > 1/10, często $\geq$ 1/100 do < 1/10 i niezbyt często $\geq$ 1/1000 do < 1/100). Wystąpienie działań niepożądanych u pojedynczego pacjenta jest określone jako niezbyt częste, z uwagi na względnie małą liczbę leczonych pacjentów. W poniższej tabeli uwzględniono również działania niepożądane zgłoszone tylko w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, z częstością występowania określoną jako „nieznana” (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Opisane reakcje niepożądane miały przeważnie przebieg łagodny i umiarkowany:

Częstość działań niepożądanych związanych z leczeniem produktem leczniczym Fabrazyme

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zapalenie nosogardzieli	zapalenie błony śluzowej nosa	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	-	reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, parestezje	zawroty głowy, senność, niedoczulica, pieczenie, letarg, omdlenie	przeczulica dotykowa, drżenie	-
Zaburzenia oka	-	zwiększone łzawienie	swędzenie oczu, przekrwienie oczu	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-	szum w uszach, zawroty głowy	obrzęk uszny, ból ucha	-
Zaburzenia serca	-	tachykardia, bradykardia, kołatanie serca	bradykardia zatokowa	-
Zaburzenia naczyniowe	-	nagłe zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie, błądność, niedociśnienie, uderzenia gorąca	obwodowe uczucie zimna	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	duszność, przekrwienie nosa, ucisk w gardle, świszczący oddech, kaszel, zaostrenie duszności	skurcz oskrzeli, ból gardła i krtani, wyciek wodnisty z nosa, szybki oddech, przekrwienie górnych dróg oddechowych	niedotlenienie
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu, dolegliwości żołądkowe, niedoczulica jamy ustnej, biegunka	dyspepsja, dysfagia	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	świąd, pokrzywka, wysypka, rumień, świąd uogólniony, obrzęk angioneurotyczny, obrzęk twarzy, wysypka grudkowo-plamkowa	sinica marmurkowata, wysypka rumieniowata, wysypka ze świądem, odbarwienie skóry, dyskomfort skóry	leukocytoklastyczne zapalenie naczyń
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	ból w kończynach, ból mięśni, ból pleców, skurcze mięśni, ból stawów, napięcie mięśni, sztywność	ból mięśniowo-szkieletowy	-

		mięśniowo-szkieletowa		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	dreszcze, gorączka, uczucie chłodu	zmęczenie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, uczucie gorąca, zmęczenie, obrzęk kończyn, ból w klatce piersiowej, astenia, ból, obrzęk twarzy, hipertermia	uczucie gorąca i zimna, objawy grypopodobne, ból w miejscu infuzji, reakcje w miejscu infuzji, zakrzepica w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk	-
Badania diagnostyczne	-	-	-	zmniejszone nasycenie krwi tlenem

Dla potrzeb niniejszej tabeli $\geq 1\%$ jest określone jako działania niepożądane występujące u 2 lub więcej pacjentów.

Terminologię działań niepożądanych określono według (MedDRA)

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z infuzją

W większości przypadków objawy związane z infuzją występowały w postaci gorączki i dreszczów. Dodatkowo reakcje obejmowały łagodne lub umiarkowane uczucie duszności, niedotlenienie (zmniejszone nasycenie krwi tlenem), ucisk w gardle, dyskomfort w klatce piersiowej, napady gorąca, świąd, pokrzywkę, obrzęk twarzy, obrzęk naczyniowo-nerwowy, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli, przyspieszony oddech, głośny oddech, nadciśnienie, niedociśnienie, tachykardię, kołatanie serca, ból brzucha, nudności, wymioty, ból związany z infuzją leku, w tym ból kończyn, bóle mięśniowe oraz bóle głowy.

Reakcje związane z infuzją leczono poprzez zmniejszenie szybkości infuzji oraz jednoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwhistaminowych i(lub) kortykosteroidów. Przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją występowała u sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów. Częstość występowania tych reakcji malała wraz z upływem czasu. Większość tych reakcji niepożądanych związanych z podawaniem leku można przypisać tworzeniu się przeciwciał IgG i(lub) aktywacji układu dopełniacza. U niewielkiej liczby pacjentów wykryto przeciwciała IgE (patrz pkt. 4.4).

Dzieci i młodzież

Ograniczone informacje sugerują, że profil bezpieczeństwa stosowania produktu Fabrazyme u dzieci (w wieku ponad 7 lat) i młodzieży nie różni się od profilu obserwowanego u pacjentów dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 3 mg/kg mc.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy.
Kod ATC: A16AB04

Choroba Fabry'ego

Choroba Fabry'ego jest dziedziczną, heterogenną, wieloukładową chorobą progresywną, występującą zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Charakteryzuje się niedoborem α -galaktozydazy. W wyniku zmniejszenia lub braku aktywności α -galaktozydazy następuje spichrzanie GL-3 w lizosomach wielu typów komórek, w tym w komórkach śródbłonkowych i mięszzowych, ostatecznie prowadząc do

zagrożającego życiu pogorszenia się stanu klinicznego wskutek powikłań nerkowych, sercowych i mózgowo-naczyniowych.

Mechanizm działania

Uzasadnieniem do stosowania enzymatycznej terapii zastępczej jest przywrócenie aktywności enzymatycznej do poziomu wystarczającego do usunięcia nagromadzonego podłoża w tkankach narządów, w ten sposób zapobiegając, stabilizując lub odwracając postępujące pogarszanie się czynności tych narządów przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian.

Po podaniu dożylnym agalzydaza beta jest szybko usuwana z układu krążenia i wychwytywana przez lizosomy komórek śródbłonna naczyń oraz komórek mięsaszowych, najprawdopodobniej z udziałem receptorów mannozo-6-fosforanowych, mannozowych i receptorów asialoglikoproteinowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Fabrazyme oceniono w jednym badaniu z udziałem dzieci, w jednym badaniu określającym dawkę, w dwóch badaniach kontrolowanych placebo prowadzonych metodą podwójnego zaślepienia wyniku oraz w jednym, otwartym badaniu będącym kontynuacją wcześniej prowadzonego badania z udziałem zarówno mężczyzn, jak i kobiet.

W badaniu określającym dawkę dokonano oceny działania dawek 0,3 mg/kg mc., 1,0 mg/kg mc. i 3,0 mg/kg mc. co dwa tygodnie oraz 1,0 mg/kg mc. i 3,0 mg/kg mc. co dwa dni. Przy wszystkich dawkach zaobserwowano zmniejszenie GL-3 w nerkach, sercu, skórze i osoczu. Złogi GL-3 w osoczu ulegały zmniejszeniu w zależności od dawki, ale zmniejszenie to było mniej wyraźne podczas podawania dawki 0,3 mg/kg mc. Reakcje związane z infuzją również były zależne od dawki.

W pierwszym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, produkt leczniczy Fabrazyme okazał się skuteczny w usuwaniu GL-3 ze śródbłonna naczyń nerek po 20 tygodniach leczenia. Usunięcie GL-3 stwierdzono u 69% (20/29) pacjentów leczonych produktem leczniczym Fabrazyme, czego nie stwierdzono u żadnego pacjenta, któremu podawano placebo ($p < 0,001$). Wynik ten został następnie potwierdzony statystycznie istotnym zmniejszeniem złogów GL-3 w nerkach, sercu i skórze ocenianych wspólnie oraz w poszczególnych narządach u pacjentów otrzymujących agalzydazę beta, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo ($p < 0,001$). Ponadto w otwartym badaniu będącym kontynuacją wcześniej prowadzonego badania, po leczeniu agalzydazą beta wykazano utrzymujące się zmniejszenie ilości złogów GL-3 w śródbłonku naczyniowym nerek. Taki wynik uzyskano u 47 z 49 pacjentów (96%), których stan można było ocenić w 6. miesiącu badania oraz u 8 z 8 pacjentów (100%), których stan można było ocenić na koniec badania (łącznie nie dłużej niż do 5 lat leczenia). Zmniejszenie ilości złogów GL-3 uzyskano również w kilku innych rodzajach komórek nerek. W wyniku zastosowanego leczenia stężenia GL-3 w osoczu szybko osiągnęły wartości prawidłowe, które utrzymywały się przez 5 lat.

U większości pacjentów czynność nerek mierzona wielkością filtracji kłębuszkowej i stężeniem kreatyniny w surowicy oraz białkomoczem pozostała stabilna. Jednak u niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek, wpływ leczenia produktem leczniczym Fabrazyme na czynność nerek był ograniczony.

Pomimo, że nie prowadzono specjalnych badań oceny działania na podmiotowe i przedmiotowe objawy neurologiczne, wyniki zastosowania enzymatycznej terapii zastępczej wskazują na możliwość uzyskania u pacjentów zmniejszenia bólu i poprawę jakości życia.

Przeprowadzono inne badanie kliniczne kontrolowane placebo metodą podwójnego zaślepienia wyniku z udziałem 82 pacjentów, które miało na celu ustalenie, czy produkt leczniczy Fabrazyme zmniejsza częstość występowania chorób nerek, serca i naczyń mózgowych lub zgonu. Wskaźnik zdarzeń klinicznych był znacznie niższy u pacjentów leczonych produktem leczniczym Fabrazyme w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo [zmniejszenie ryzyka = 53%, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent-to-treat*) ($p = 0,0577$); zmniejszenie ryzyka

= 61% dla populacji według protokołu ($p = 0,0341$). Podobny wynik uzyskano dla zdarzeń związanych z nerkami, sercem i naczyniami mózgu.

Wyniki tych badań wskazują, że u pacjentów we wczesnym i zaawansowanym stadium choroby Fabry'ego leczenie produktem leczniczym Fabrazyme w dawce 1 mg/kg mc. co drugi tydzień zapewnia korzyści kliniczne w zakresie kluczowych wyników klinicznych. Z uwagi na to, że choroba ta postępuje powoli, jej wczesne wykrycie i leczenie może mieć kluczowe znaczenie dla osiągnięcia najlepszych wyników leczenia.

Do dodatkowego badania mającego na celu obserwację zmniejszenia złogów GL-3 w tkankach nerek i skóry przy alternatywnym schemacie dawkowania włączono 21 pacjentów płci męskiej. U większości pacjentów po leczeniu dawką 1 mg/kg mc. co dwa tygodnie przez 24 tygodnie, stosowanie dawki 0,3 mg/kg mc. co 2 tygodnie przez 18 miesięcy pozwalało utrzymać zmniejszenie złogów komórkowej GL-3 w komórkach śródbłonna naczyniowego nerek i innych komórkach nerek i skóry (śródbłonek naczyniowy powierzchniowej warstwy skóry). Jednak przy mniejszej dawce pewien wpływ na zmniejszanie złogów GL-3 u niektórych pacjentów mogą mieć przeciwciała IgG. Z uwagi na ograniczenia wynikające z założeń badania (niewielka liczba pacjentów), nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących schematu dawkowania podtrzymującego. Obserwacje te sugerują jednak, że po początkowej dawce odciażającej 1 mg/kg mc., dawka 0,3 mg/kg mc. stosowana co 2 tygodnie może u niektórych pacjentów być wystarczająca do utrzymania zmniejszania złogów GL-3.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu wyniki uzyskano z badań pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie od dawki 1 mg/kg stosowanej co 2 tygodnie i otrzymywali stopniowo zmniejszaną dawkę przez dłuższy czas. U niektórych z tych pacjentów obserwowano zwiększenie częstości występowania następujących objawów: ból, parestezje i biegunka; ponadto obserwowano zaburzenia serca, ośrodkowego układu nerwowego i nerek. Te objawy są typowe w przebiegu choroby Fabry'ego.

Dzieci i młodzież

W otwartym badaniu u dzieci, szesnastu pacjentów z chorobą Fabry'ego (w wieku 8-16 lat; 14 płci męskiej, 2 płci żeńskiej) leczono przez jeden rok. Zmniejszenie złogów GL-3 w śródbłoku naczyniowym powierzchniowej warstwy skóry uzyskano u wszystkich pacjentów, u których były one obecne w pomiarze wyjściowym. U dwóch pacjentek występowały niewielkie złogi GL-3 (lub ich nie było) w śródbłoku naczyniowym powierzchniowej warstwy skóry, co spowodowało, że wniosek ten odnosi się wyłącznie do pacjentów płci męskiej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu agalzydazy beta dorosłym pacjentom w dawkach 0,3 mg/kg mc., 1 mg/kg mc. i 3 mg/kg mc. wartości AUC wzrastały bardziej niż proporcjonalnie do dawki z powodu zmniejszonego klirensu, co wskazuje na jego wysycenie. Okres półtrwania w fazie eliminacji zależał od dawki i zawierał się w przedziale od 45 do 100 minut.

Po podaniu w infuzji agalzydazy beta dorosłym pacjentom przez w przybliżeniu 300 minut w dawce 1 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, średnie stężenie C_{max} w osoczu wynosiło od 2000 ng/ml do 3500 ng/ml, a wartość AUC_{inf} od 370 $\mu g \cdot min/ml$ do 780 $\mu g \cdot min/ml$. Wartość V_{ss} wynosiła od 8,3 l do 40,8 l, klirens osoczowy od 119 ml/min do 345 ml/min, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji od 80 do 120 minut.

Agalzydaza beta jest białkiem i dlatego przypuszcza się, że jest metabolizowana na drodze hydrolizy wiązań peptydowych. Tak, więc nie wydaje się, aby upośledzona czynność wątroby wpływała na farmakokinetykę agalzydazy beta w sposób istotny klinicznie. Uważa się, że eliminacja agalzydazy beta przez nerki jest mniej znaczącą drogą jej usuwania.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę produktu Fabrazyme oceniano również u 15 dzieci (w wieku od 8,5 do 16 lat o masie ciała od 27,1 do 64,9 kg). W tej populacji masa ciała nie miała wpływu na klirens agalzydazy.

Początkowy klirens wynosił 77 ml/min przy objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynoszącej 2,6 l; okres półtrwania wynosił 55 min. Po serokonwersji IgG nastąpiło zmniejszenie klirensu do 35 ml/min, zwiększenie V_{ss} do 5,4 l i okresu półtrwania do 240 min. W powiązaniu ze zmianami serokonwersji wystąpiło dwu-, trzykrotne zwiększenie ekspozycji na podstawie AUC i C_{max} . Po zwiększeniu ekspozycji po serokonwersji nie wystąpiły nieoczekiwane problemy dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu jednorazowym lub wielokrotnym nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań dotyczących innych stadiów rozwoju. Nie podejrzewa się genotoksycznego i rakotwórczego działania produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

mannitol
sodu diwodorofosforan jednowodny
sodu wodorofosforan siedmiowodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności nie wolno mieszać produktu Fabrazyme z innymi produktami leczniczymi w tej samej infuzji.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Koncentrat i roztwór rozcieńczony

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być podany natychmiast po przygotowaniu. Jeśli nie zostanie wykorzystany natychmiast, wówczas odpowiedzialność za warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi osoba podająca. Po odtworzeniu koncentrat nie może być przechowywany, należy go natychmiast rozcieńczyć. Można przechowywać tylko rozcieńczony roztwór, jednak nie dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2 °C–8 °C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Fabrazyme 5 mg dostarczany jest w 5 ml fiolkach z przezroczystego szkła typu I. Fiolka zamknięta jest silikonowym korkiem butylowym, aluminiowym kołnierzem zabezpieczającym oraz plastikową zrywalną nakrywką.

Wielkość opakowań: 1, 5 i 10 fiolek w kartoniku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji musi być rozpuszczony w wodzie do wstrzykiwań, a następnie rozcieńczony 0,9% roztworem chlorku sodu do podawania dożylnego i podany jako infuzja. Wykonywać w warunkach aseptycznych.

1. Liczbę potrzebnych fiolek, należy określić na podstawie masy ciała pacjenta, a następnie wyjąć je z lodówki, aby osiągnęły temperaturę pokojową (przez około 30 minut). Każda fiolka produktu leczniczego Fabrazyme przeznaczona jest do jednorazowego użytku.

Odtwarzanie

2. Do każdej fiołki produktu leczniczego Fabrazyme 5 mg należy dodać 1,1 ml wody do wstrzykiwań. Należy unikać gwałtownego wstrzykiwania wody do fiołki z proszkiem oraz spienienia roztworu. W tym celu do fiołki należy dodawać pojedynczymi kroplami wodę do wstrzykiwań, nie bezpośrednio na liofilizowany proszek. Delikatnie okręcać i przechylać każdą fiołkę. Nie odwracać, nie wirować ani nie wstrząsać fiołki.
3. Odtworzony koncentrat zawiera 5 mg enzymu w 1 ml. Jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem o pH około 7,0. Przed rozcieńczeniem, należy przyrzeć się koncentratowi w każdej fiołce, czy nie zawiera jakichkolwiek cząstek stałych lub czy nie zmienił barwy. Nie używać roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub jeśli wystąpiła zmiana jego barwy.
4. Aby z upływem czasu zminimalizować tworzenie się cząsteczek stałych, po odtworzeniu koncentratu zaleca się jego natychmiastowe rozcieńczenie.
5. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozcieńczanie

6. Przed dodaniem odtworzonego koncentratu Fabrazyme w objętości wymaganej dla sporządzenia dawki dla jednego pacjenta, zaleca się usunięcie równoważnej objętości 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań dożylnych z worka do infuzji.
7. Usunąć powietrze z worka do infuzji, aby zminimalizować powierzchnię oddziaływania powietrza i płynu.
8. Z każdej fiołki powoli pobrać 1 ml odtworzonego koncentratu (równowartość 5 mg) do uzyskania całkowitej objętości koniecznej do otrzymania dawki dla jednego pacjenta. Nie używać igieł z filtrem i unikać wytwarzania piany.
9. Następnie powoli wstrzyknąć odtworzony koncentrat bezpośrednio do 0,9% roztworu chlorku sodu do podawania dożylnego (nie do ewentualnej przestrzeni powietrznej), do uzyskania końcowego stężenia od 0,05 mg/ml do 0,7 mg/ml. Określić łączną objętość roztworu chlorku sodu 0,9% do infuzji (od 50 do 500 ml) na podstawie indywidualnej dawki. W przypadku dawek mniejszych niż 35 mg należy stosować minimum 50 ml, w przypadku dawek od 35 do 70 mg należy stosować minimum 100 ml, w przypadku dawek od 70 do 100 mg stosować minimum 250 ml, a w przypadku dawek przekraczających 100 mg stosować tylko 500 ml. Delikatnie odwrócić lub masować worek do infuzji, aby wymieszać rozcieńczony roztwór. Nie wstrząsać ani nie poruszać nadmiernie workiem do infuzji.

Podawanie

10. Aby usunąć wszystkie cząsteczki białkowe, które mogłyby spowodować utratę aktywności agalazydazy beta zaleca się podawanie rozcieńczonego roztworu przez wbudowany filtr 0,2 µm o

małej zdolności wiązania białek.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości początkowa szybkość infuzji nie może przekraczać 0,25 mg/min (15 mg/godz.). Po stwierdzeniu u pacjenta dobrej tolerancji leku szybkość podawania może być stopniowo zwiększana podczas kolejnych infuzji.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/188/004-006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 sierpnia 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 sierpnia 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ
WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej(ych)

Genzyme Corp.
45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue
Framingham
MA 01701-9322
USA

Genzyme Corp.
500 Soldiers Field Road
Allston
MA 02134
USA

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk CB9 8PU
Wielka Brytania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU DO WDROŻENIA PRZEZ PAŃSTWA CZŁONKOWSKIE**

Państwa członkowskie zapewnią wdrożenie następujących opisanych niżej warunków i ograniczeń dotyczących bezpieczeństwa i skutecznego stosowania produktu leczniczego:

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że fachowy personel medyczny, który będzie przepisywał i (lub) stosował produkt leczniczy Fabrazyme, otrzyma pakiet materiałów edukacyjnych ułatwiający szkolenie pacjentów i (lub) opiekunów, i dostarczający lekarzowi przepisującemu produkt leczniczy instrukcje dotyczące oceny, doboru pacjentów oraz wymogów organizacyjnych do przeprowadzania infuzji domowych.

Pakiet materiałów edukacyjnych powinien zawierać następujące elementy:

- Podręcznik infuzji domowych dla fachowego personelu medycznego
- Podręczniki infuzji domowych dla pacjentów
- Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta.

Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać następujące elementy kluczowe:

- Wskazówki dotyczące oceny i doboru pacjentów oraz wymogów organizacyjnych w przypadku infuzji domowych.
- Informację, że lekarz przepisujący odpowiada za określenie, czy pacjent nadaje się do domowego lub samodzielnego podawania produktu leczniczego Fabrazyme.
- Informację, że lekarz przepisujący odpowiada za zapewnienie odpowiedniego szkolenia dla osób spoza personelu medycznego, takich jak pacjent, w zakresie samodzielnego podawania produktu leczniczego, lub opiekun, w zakresie leczenia w domu. Dotyczy to przypadków, które lekarz przepisujący uzna za właściwe.
- W celu zapewnienia utrzymania optymalnego stosowania produktu leczniczego, należy dokonywać regularnych przeglądów jego podawania przez pacjenta i (lub) opiekuna.
- Szkolenie pacjenta i (lub) opiekuna powinno obejmować następujące elementy:
 - poinformowanie o konieczności ścisłego przestrzegania przepisanej dawki i szybkości infuzji,
 - sposób przygotowywania i podawania produktu leczniczego Fabrazyme,
 - wskazówki dotyczące postępowania w przypadku możliwych reakcji niepożądanych,
 - wskazówki dotyczące korzystania z leczenia ratunkowego w wykonaniu fachowego personelu medycznego w razie wystąpienia jakichkolwiek reakcji niepożądanych podczas infuzji,
 - poinformowanie o konieczności podjęcia natychmiastowego leczenia w razie niepowodzenia w uzyskaniu dostępu żylnego lub w przypadku braku skuteczności,
 - poinformowanie o konieczności prowadzenia dzienniczka w celu dokumentowania każdego leczenia otrzymanego w domu i o obowiązku zabierania go na każdą wizytę.
- Obowiązkiem lekarza przepisującego jest zweryfikowanie, czy osoby spoza personelu medycznego uzyskały wszystkie wymagane umiejętności i czy produkt leczniczy Fabrazyme może być bezpiecznie oraz skutecznie podawany w domu.

Materiały edukacyjne dla pacjenta powinny zawierać następujące elementy kluczowe:

- Lekarz przepisujący może zdecydować, że produkt leczniczy Fabrazyme może być podawany w domu. Pacjent i (lub) opiekun omówią i uzgodnią z lekarzem przepisującym zakres wsparcia wymaganego w przypadku infuzji domowych. Obowiązkiem lekarza przepisującego będzie określenie, którzy pacjenci nadają się do domowego lub samodzielnego podawania produktu leczniczego Fabrazyme i zorganizowanie leczenia w domu oraz przeszkolenie pacjenta i (lub) opiekuna w zakresie wymaganych do tego odpowiednich umiejętności.
- Zanim produkt leczniczy Fabrazyme będzie można bezpiecznie i skutecznie podawać w domu, osoby spoza personelu medycznego muszą nabyć wymagane umiejętności.
- Ich lekarz przepisujący zapewni szkolenie obejmujące następujące elementy:

- poinformowanie o konieczności ścisłego przestrzegania przepisanej dawki i szybkości infuzji,
- sposób przygotowywania i podawania produktu leczniczego Fabrazyme,
- wskazówki dotyczące postępowania w przypadku możliwych reakcji niepożądanych,
- wskazówki dotyczące korzystania z leczenia ratunkowego w wykonaniu fachowego personelu medycznego w razie wystąpienia podczas infuzji jakichkolwiek reakcji niepożądanych,
- poinformowanie o konieczności podjęcia natychmiastowego leczenia w razie niepowodzenia w uzyskaniu dostępu żylnego lub w przypadku braku skuteczności,
- poinformowanie o konieczności prowadzenia dzienniczka w celu dokumentowania każdego leczenia otrzymanego w domu i obowiązku zabierania go na każdą wizytę.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE, 1 FIOŁKA, 5 FIOLEK, 10 FIOLEK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Fabrazyme 35 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Agalzydaza beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka z proszkiem zawiera 35 mg agalzydazy beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
mannitol
sodu diwodorofosforan jednowodny
sodu wodorofosforan siedmiowodny.
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
5 fiolek z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
10 fiolek z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tylko do jednorazowego użytku. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy zniszczyć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Podmiot odpowiedzialny:
Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411 DD Naarden
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/188/001
EU/1/01/188/002
EU/1/01/188/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Fabrazyme 35 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Fabrazyme 35 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Agalzydaza beta
Do podania dożylnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Genzyme Europe B.V. – NL
Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C).

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE, 1 FIOŁKA, 5 FIOLEK, 10 FIOLEK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Fabrazyme 5 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Agalzydaza beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiołka z proszkiem zawiera 5 mg agalzydazy beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
mannitol
sodu diwodorofosforan jednowodny
sodu wodorofosforan siedmiowodny.
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiołka z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
5 fiołek z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
10 fiołek z proszkiem do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tylko do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy zniszczyć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny:
Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411 DD Naarden
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/188/004
EU/1/01/188/005
EU/1/01/188/006

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Fabrazyme 5 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Fabrazyme 5 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Agalzydaza beta
Do podania dożylnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Genzyme Europe B.V. – NL
Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C).

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Fabrazyme 35 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Agalzydaza beta

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Fabrazyme i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fabrazyme
3. Jak stosować lek Fabrazyme
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Fabrazyme
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Fabrazyme i w jakim celu się go stosuje

Lek Fabrazyme zawiera substancję czynną agalzydazę beta i jest stosowany w enzymatycznej terapii zastępczej w leczeniu choroby Fabry’ego, która charakteryzuje się brakiem lub zmniejszeniem aktywności enzymu α -galaktozydazy. U pacjentów z chorobą Fabry’ego związek tłuszczowy zwany globotriaosyloceramidem (GL-3) nie jest usuwany z komórek organizmu i zaczyna gromadzić się w ścianach naczyń krwionośnych różnych narządów.

Lek Fabrazyme jest wskazany w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego.

Lek Fabrazyme jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od 8 lat.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fabrazyme

Kiedy nie stosować leku Fabrazyme

Jeśli u pacjenta wystąpiła alergiczna reakcja anafilaktyczna na agalzydazę beta lub jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli pacjent jest leczony lekiem Fabrazyme, mogą wystąpić u niego reakcje związane z infuzją. Reakcja związana z infuzją to każde działanie niepożądane występujące w trakcie infuzji lub przed końcem dnia, w którym podano infuzję (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, należy **niezwłocznie powiadomić o tym lekarza**. W celu zapobieżenia występowaniu takich reakcji może być konieczne podanie dodatkowych leków.

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku 0–7 lat i dlatego nie można zalecić dawki dla tej grupy wiekowej.

Inne leki i Fabrazyme

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich stosowanych lekach zawierających chlorochinę, amiodaron, monobenazon lub gentamycynę. Może zaistnieć ryzyko zmniejszenia aktywności galaktydazy beta.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie zaleca się stosowania leku Fabrazyme w okresie ciąży. Leku nie stosowano dotąd u kobiet ciężarnych. Nie zaleca się stosowania leku Fabrazyme w okresie karmienia piersią, gdyż może on przenikać do mleka matki.

Nie przeprowadzono dotąd badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Fabrazyme na płodność. W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeżeli w trakcie podawania leku Fabrazyme lub wkrótce po jego podaniu występują zawroty głowy, senność lub omdlenia, nie należy prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Należy wcześniej powiedzieć o tym lekarzowi.

3. Jak stosować lek Fabrazyme

Lek Fabrazyme jest podawany w kroplówce do żyły (jako infuzja dożylna). Lek ma postać proszku, który przed podaniem pacjentowi jest mieszany z wodą do wstrzykiwań (patrz Informacje dla fachowego personelu medycznego na końcu tej ulotki).

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek Fabrazyme jest stosowany wyłącznie pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu choroby Fabry’ego. Lekarz może zalecić możliwość leczenia w domu pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów. Jeśli pacjent chce być leczony w domu, powinien skontaktować się ze swoim lekarzem.

Zalecana dawka leku Fabrazyme dla dorosłych wynosi 1 mg/kg mc. co dwa tygodnie. Nie ma konieczności zmiany dawki leku u pacjentów z niewydolnością nerek.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka leku Fabrazyme dla dzieci i młodzieży w wieku 8–16 lat wynosi 1 mg/kg mc. co dwa tygodnie. Nie ma konieczności zmiany dawki leku u pacjentów z niewydolnością nerek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Fabrazyme

Wykazano, że dawki do 3 mg/kg mc. są bezpieczne.

Pominięcie zastosowania leku Fabrazyme

W przypadku pominięcia infuzji leku Fabrazyme należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W badaniach klinicznych obserwowano działania niepożądane głównie podczas podawania leku pacjentom lub wkrótce po podaniu („działania niepożądane związane z infuzją”). U niektórych pacjentów obserwowano ciężkie, zagrażające życiu reakcje alergiczne („reakcje anafilaktoidalne”). Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z ciężkich objawów niepożądanych, należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**.

Bardzo częstymi objawami (występującymi u więcej niż 1 pacjenta na 10) są m.in. dreszcze, gorączka, uczucie zimna, nudności, wymioty, ból głowy i zaburzenia odczuwania dotyku, takie jak drętwienie i mrowienie. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu szybkości infuzji lub podać dodatkowe leki zapobiegające występowaniu takich reakcji.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Lista innych działań niepożądanych:

Często (mogą wystąpić u do 1 pacjenta na 10):

- | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|--|
| • ból w klatce piersiowej | • senność | • zmęczenie |
| • trudności w oddychaniu | • przyspieszenie akcji serca | • nagłe zaczerwienienie twarzy |
| • bladość | • ból brzucha | • ból |
| • świąd | • ból pleców | • uczucie ucisku w gardle |
| • zwiększone łzawienie | • wysypka | • zawroty głowy |
| • uczucie osłabienia | • spowolnienie częstości akcji serca | • kołatanie serca |
| • szum w uszach | • letarg | • zmniejszenie wrażliwości na ból |
| • niedrożność nosa | • omdlenia | • uczucie pieczenia |
| • biegunka | • kaszel | • świszczący oddech |
| • zaczerwienienie | • dyskomfort w jamie brzusznej | • pokrzywka |
| • ból mięśni | • obrzęk twarzy | • ból kończyn |
| • podwyższone ciśnienie krwi | • ból stawów | • zapalenie nosogardła |
| • nagły obrzęk twarzy lub gardła | • obniżone ciśnienie krwi | • uderzenia gorąca |
| • obrzęk kończyn | • dyskomfort w klatce piersiowej | • uczucie gorąca |
| • zawroty głowy | • obrzęk twarzy | • podwyższona temperatura |
| • dolegliwości żołądkowe | • nasilenie trudności w oddychaniu | • zmniejszenie wrażliwości jamy ustnej |
| • skurcze mięśni | • napięcie mięśni | • sztywność mięśniowo-szkieletowa |

Niezbyt często (mogą wystąpić u do 1 pacjenta na 100):

- | | | |
|------------------------|--------------------|--|
| • drżenie | • swędzenie oczu | • spowolnienie częstości akcji serca w związku z zaburzeniami przewodzenia |
| • przekrwienie oczu | • obrzęk ucha | • zwiększenie wrażliwości na ból |
| • ból uszu | • skurcz oskrzeli | • przekrwienie górnych dróg oddechowych |
| • ból gardła | • katar | • czerwona wysypka |
| • przyspieszony oddech | • zgaga | • (plamiste purpurowawe) odbarwienie skóry |
| • wysypka powodująca | • dyskomfort skóry | • uczucie zimna w kończynach |

świad

- uczucie gorąca i zimna
- ból mięśniowo-szkieletowy
- krzepnięcie krwi w miejscu wstrzyknięcia
- trudności w przełykaniu
- nieżyt nosa
- odbarwienie skóry
- ból w miejscu podania infuzji
- objawy grypopodobne
- obrzęk
- odczyn w miejscu wstrzyknięcia
- zmęczenie

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zmniejszone stężenie tlenu we krwi
- ciężkie zapalenie naczyń

U niektórych pacjentów wstępnie leczonych zalecaną dawką oraz u pacjentów, którym zmniejszono dawkę przyjmowaną przez długi czas, częściej obserwowano niektóre objawy choroby Fabry'ego.

5. Jak przechowywać lek Fabrazyme

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: napisie „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Fiolki zamknięte

Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C).

Roztwory odtworzone i rozcieńczane

Po odtworzeniu koncentrat nie może być przechowywany, należy go natychmiast rozcieńczyć. Można przechowywać tylko rozcieńczony roztwór, jednak nie dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2 °C–8 °C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Fabrazyme

- Substancją czynną jest agalazydaza beta, jedna fiolka zawiera 35 mg.
- Pozostałe składniki to:
 - mannitol
 - sodu diwodorofosforan jednowodny
 - sodu wodorofosforan siedmiowodny.

Jak wygląda lek Fabrazyme i co zawiera opakowanie

Lek Fabrazyme jest dostarczany w postaci proszku o barwie białej lub białawej. Po odtworzeniu jest to przezroczysty, bezbarwny płyn, nie zawierający cząstek stałych. Odtworzony lek musi być następnie rozcieńczony. Wielkości opakowań: 1, 5 i 10 fiolek w opakowaniu. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411DD Naarden, Holandia.

Wytwórca

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Wielka Brytania.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Genzyme N.V.,
Tél/Tel: + 32 2 714 17 11

Italia/Malta

Genzyme Srl (Italia/Italja),
Tel: +39 059 349811

България

ТП „ДЖЕНЗАЙМ ЮРЪП БИ ВИ”
Тел. +359 2 971 1001

Magyarország

Genzyme Europe B.V. Képviselő
Tel: +36 1 310 7440

**Česká Republika/Slovenská Republika/
Slovenija**

Genzyme Czech s.r.o.
Tel: +420 221 772 511

Nederland

Genzyme Europe B.V.,
Tel: +31 35 6991200

**Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/
Ísland**

Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk),
Tlf/Puh./Simi: + 45 32712600

Österreich

Genzyme Austria GmbH,
Tel: + 43 1 774 65 38

Deutschland

Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

Polska/Eesti/Latvija/Lietuva

Genzyme Polska Sp. z o. o.
(Poola/Polija/Lenkija),
Tel: + 48 22 246 0900

Ελλάδα/Κύπρος

Genzyme Hellas Ltd. (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 99 49 270

Portugal

Genzyme Portugal S.A.,
Tel: +351 21 422 0100

España

Genzyme, S.L.U.,
Tel: +34 91 6591670

România

Genzyme Biopharma România SRL
Tel: +40 21 243 42 28

France

Genzyme S.A.S.,
Tél: + 33 (0) 825 825 863

United Kingdom/Ireland

Genzyme Therapeutics Ltd.
(United Kingdom),
Tel: +44 (0) 1865 405200

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja stosowania – odtwarzanie postaci pierwotnej, rozcieńczenie i podawanie

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji musi być odtworzony w wodzie do wstrzykiwań, następnie rozcieńczony 0,9% roztworem chlorku sodu do podawania dożylnego i podany jako infuzja.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania. Odtworzony roztwór nie może być przechowywany i powinien być szybko rozcieńczony. Wyłącznie rozcieńczony roztwór może być przechowywany do 24 godzin w temperaturze 2 °C–8 °C.

Wykonywać w warunkach aseptycznych.

1. Na podstawie masy ciała pacjenta należy określić ilość potrzebnych fiolek, a następnie wyjąć je z lodówki, aby osiągnęły temperaturę pokojową (w ciągu około 30 minut). Każda fiołka leku Fabrazyme przeznaczona jest do jednorazowego użytku.

Rozpuszczanie

2. Do każdej fiołki leku Fabrazyme 35 mg należy dodać 7,2 ml wody do wstrzykiwań. Należy unikać gwałtownego wstrzykiwania wody do fiołki z proszkiem oraz spienienia roztworu. W tym celu należy dodawać wodę do wstrzykiwań do fiołki pojedynczymi kroplami, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek. Delikatnie okręcać i przechylać każdą fiołkę. Nie odwracać, nie wirować, ani nie wstrząsać fiołki.
3. Odtworzony koncentrat zawiera 5 mg agalzydazy beta w 1 ml i jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem o pH około 7,0. Przed rozcieńczaniem należy sprawdzić odtworzony koncentrat w każdej fiołce, czy nie zawiera jakichkolwiek cząstek stałych lub czy nie zmienił barwy. Nie używać roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub jeśli wystąpiła zmiana jego barwy.
4. Aby z upływem czasu zminimalizować jednoczesne tworzenie się cząsteczek stałych, po odtworzeniu koncentratu zaleca się jego natychmiastowe rozcieńczenie.
5. Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozcieńczenie

6. Przed dodaniem odtworzonego koncentratu Fabrazyme w objętości wymaganej dla sporządzenia dawki dla jednego pacjenta zaleca się usunięcie równoważnej objętości 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań dożylnych z worka do infuzji.
7. Usunąć powietrze z worka do infuzji, aby zminimalizować powierzchnię oddziaływania powietrza i płynu.
8. Powoli pobrać z każdej fiołki 7 ml odtworzonego koncentratu (równowartość 35 mg) do uzyskania całkowitej objętości koniecznej do otrzymania dawki dla jednego pacjenta. Nie używać igieł z filtrem i unikać tworzenia piany.
9. Następnie powoli wstrzyknąć odtworzony koncentrat bezpośrednio do 0,9% roztworu chlorku sodu do podawania dożylnego (nie do ewentualnej przestrzeni powietrznej) aż do końcowego stężenia od 0,05 mg/ml do 0,7 mg/ml. Określić łączną objętość roztworu chlorku sodu 0,9% do infuzji (od 50 do 500 ml) na podstawie indywidualnej dawki. W przypadku dawek mniejszych niż 35 mg należy stosować minimum 50 ml, w przypadku dawek od 35 mg do 70 mg stosować

minimum 100 ml, w przypadku dawek od 70 mg do 100 mg stosować minimum 250 ml, a w przypadku dawek przekraczających 100 mg stosować tylko 500 ml. Delikatnie odwrócić lub masować worek do infuzji, aby zmieszać rozcieńczony roztwór. Nie wstrząsać, ani nie poruszać nadmiernie worka do infuzji.

Podawanie

10. Aby usunąć wszystkie cząsteczki białkowe, które mogłyby spowodować utratę aktywności agalzydazy beta zaleca się podawanie rozcieńczonego roztworu przez wbudowany filtr 0,2 μm o małej zdolności wiązania białek. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości początkowa szybkość infuzji nie może przekraczać 0,25 mg/min (15 mg/godzinę). Po stwierdzeniu u pacjenta dobrej tolerancji leku, podczas kolejnych infuzji szybkość podawania może być stopniowo zwiększana.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Fabrazyme 5 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Agalzydaza beta

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Fabrazyme i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fabrazyme
3. Jak stosować lek Fabrazyme
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Fabrazyme
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Fabrazyme i w jakim celu się go stosuje

Lek Fabrazyme zawiera substancję czynną agalzydazę beta i jest stosowany w enzymatycznej terapii zastępczej w leczeniu choroby Fabry'ego, która charakteryzuje się brakiem lub zmniejszeniem aktywności enzymu α -galaktozydazy. U pacjentów z chorobą Fabry'ego związek tłuszczowy zwany globotriaosyloceramidem (GL-3) nie jest usuwany z komórek organizmu i zaczyna gromadzić się w ścianach naczyń krwionośnych różnych narządów.

Lek Fabrazyme jest wskazany w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego.

Lek Fabrazyme jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od 8 lat.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fabrazyme

Kiedy nie stosować leku Fabrazyme

Jeśli u pacjenta wystąpiła alergiczna reakcja anafilaktyczna na agalzydazę beta lub jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli pacjent jest leczony lekiem Fabrazyme, mogą wystąpić u niego reakcje związane z infuzją. Reakcja związana z infuzją to każde działanie niepożądane występujące w trakcie infuzji lub przed końcem dnia, w którym podano infuzję (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, należy **niezwłocznie powiadomić o tym lekarza**. W celu zapobieżenia występowaniu takich reakcji może być konieczne podanie dodatkowych leków.

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku 0–7 lat i dlatego nie można zalecić dawki dla tej grupy wiekowej.

Inne leki i Fabrazyme

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich stosowanych lekach zawierających chlorochinę, amiodaron, monobenazon lub gentamycynę. Może zaistnieć ryzyko zmniejszenia aktywności galaktydazy beta.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie zaleca się stosowania leku Fabrazyme w okresie ciąży. Leku nie stosowano dotąd u kobiet ciężarnych. Nie zaleca się stosowania leku Fabrazyme w okresie karmienia piersią, gdyż może on przenikać do mleka matki.

Nie przeprowadzono dotąd badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Fabrazyme na płodność. W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeżeli w trakcie podawania leku Fabrazyme lub wkrótce po jego podaniu występują zawroty głowy, senność lub omdlenia, nie należy prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Należy wcześniej powiedzieć o tym lekarzowi.

3. Jak stosować lek Fabrazyme

Lek Fabrazyme jest podawany w kroplówce do żyły (jako infuzja dożylna). Lek ma postać proszku, który przed podaniem pacjentowi jest mieszany z wodą do wstrzykiwań (patrz informacje dla fachowego personelu medycznego na końcu tej ulotki).

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek Fabrazyme jest stosowany wyłącznie pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu choroby Fabry’ego. Lekarz może zalecić możliwość leczenia w domu pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów. Jeśli pacjent chce być leczony w domu, powinien skontaktować się ze swoim lekarzem.

Zalecana dawka leku Fabrazyme dla dorosłych wynosi 1 mg/kg mc. co dwa tygodnie. Nie ma konieczności zmiany dawki leku u pacjentów z niewydolnością nerek.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka leku Fabrazyme dla dzieci i młodzieży w wieku 8–16 lat wynosi 1 mg/kg mc. co dwa tygodnie. Nie ma konieczności zmiany dawki leku u pacjentów z niewydolnością nerek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Fabrazyme

Wykazano, że dawki do 3 mg/kg mc. są bezpieczne.

Pominięcie zastosowania leku Fabrazyme

W przypadku pominięcia infuzji leku Fabrazyme należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W badaniach klinicznych obserwowano działania niepożądane głównie podczas podawania leku pacjentom lub wkrótce po podaniu („działania niepożądane związane z infuzją”). U niektórych pacjentów obserwowano ciężkie, zagrażające życiu reakcje alergiczne („reakcje anafilaktoidalne”). Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z ciężkich objawów niepożądanych, należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**.

Bardzo częstymi objawami (występującymi u więcej niż 1 pacjenta na 10) są m.in. dreszcze, gorączka, uczucie zimna, nudności, wymioty, ból głowy i zaburzenia odczuwania dotyku, takie jak drętwienie i mrowienie. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu szybkości infuzji lub podać dodatkowe leki zapobiegające występowaniu takich reakcji.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Lista innych działań niepożądanych:

Często (mogą wystąpić u do 1 pacjenta na 10):

- | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|--|
| • ból w klatce piersiowej | • senność | • zmęczenie |
| • trudności w oddychaniu | • przyspieszenie akcji serca | • nagłe zaczerwienienie twarzy |
| • bladość | • ból brzucha | • ból |
| • świąd | • ból pleców | • uczucie ucisku w gardle |
| • zwiększone łzawienie | • wysypka | • zawroty głowy |
| • uczucie osłabienia | • spowolnienie częstości akcji serca | • kołatanie serca |
| • szum w uszach | • letarg | • zmniejszenie wrażliwości na ból |
| • niedrożność nosa | • omdlenia | • uczucie pieczenia |
| • biegunka | • kaszel | • świszczący oddech |
| • zaczerwienienie | • dyskomfort w jamie brzusznej | • pokrzywka |
| • ból mięśni | • obrzęk twarzy | • ból kończyn |
| • podwyższone ciśnienie krwi | • ból stawów | • zapalenie nosogardła |
| • nagły obrzęk twarzy lub gardła | • obniżone ciśnienie krwi | • uderzenia gorąca |
| • obrzęk kończyn | • dyskomfort w klatce piersiowej | • uczucie gorąca |
| • zawroty głowy | • obrzęk twarzy | • podwyższona temperatura |
| • dolegliwości żołądkowe | • nasilenie trudności w oddychaniu | • zmniejszenie wrażliwości jamy ustnej |
| • skurcze mięśni | • napięcie mięśni | • sztywność mięśniowo-szkieletowa |

Niezbyt często (mogą wystąpić u do 1 pacjenta na 100):

- | | | |
|----------------------------|-----------------------------|--|
| • drżenie | • swędzenie oczu | • spowolnienie częstości akcji serca w związku z zaburzeniami przewodzenia |
| • przekrwienie oczu | • obrzęk ucha | • zwiększenie wrażliwości na ból |
| • ból uszu | • skurcz oskrzeli | • przekrwienie górnych dróg oddechowych |
| • ból gardła | • katar | • czerwona wysypka |
| • przyspieszony oddech | • zgaga | • (plamiste purpurowawe) odbarwienie skóry |
| • wysypka powodująca świąd | • dyskomfort skóry | • uczucie zimna w kończynach |
| • uczucie gorąca i zimna | • ból mięśniowo-szkieletowy | • krzepnięcie krwi w miejscu wstrzyknięcia |

- trudności w przelykaniu
- ból w miejscu podania infuzji
- odczyn w miejscu wstrzyknięcia
- nieżyt nosa
- objawy grypopodobne
- zmęczenie
- odbarwienie skóry
- obrzęk

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zmniejszone stężenie tlenu we krwi
- ciężkie zapalenie naczyń

U niektórych pacjentów wstępnie leczonych zalecaną dawką oraz u pacjentów, którym zmniejszono dawkę przyjmowaną przez długi czas, częściej obserwowano niektóre objawy choroby Fabry'ego.

5. Jak przechowywać lek Fabrazyme

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: napisie „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Fiolki zamknięte

Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C).

Roztwory odtworzone i rozcieńczane

Po odtworzeniu koncentrat nie może być przechowywany, należy go natychmiast rozcieńczyć. Można przechowywać tylko rozcieńczony roztwór, jednak nie dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2 °C–8 °C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Fabrazyme

- Substancją czynną jest agalazydaza beta, jedna fiolka zawiera 5 mg.
- Pozostałe składniki to:
 - mannitol
 - sodu diwodorofosforan jednowodny
 - sodu wodorofosforan siedmiowodny.

Jak wygląda lek Fabrazyme i co zawiera opakowanie

Lek Fabrazyme jest dostarczany w postaci proszku o barwie białej lub białawej. Po odtworzeniu jest to przezroczysty, bezbarwny płyn, nie zawierający cząstek stałych. Odtworzony lek musi być następnie rozcieńczony. Wielkości opakowań: 1, 5 i 10 fiolek w opakowaniu. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411DD Naarden, Holandia.

Wytwórca

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Wielka Brytania.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien/

Luxemburg/Luxembourg

Genzyme N.V.,

Tél/Tel: + 32 2 714 17 11

Italia/Malta

Genzyme Srl (Italia/Italja),

Tel: +39 059 349811

България

ТП „ДЖЕНЗАЙМ ЮРЪП БИ ВИ”

Тел. +359 2 971 1001

Magyarország

Genzyme Europe B.V. Képviselő

Tel: +36 1 310 7440

**Česká Republika/Slovenská Republika/
Slovenija**

Genzyme Czech s.r.o.

Tel: +420 221 772 511

Nederland

Genzyme Europe B.V.,

Tel: +31 35 6991200

**Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/
Ísland**

Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk),

Tlf/Puh./Simi: + 45 32712600

Österreich

Genzyme Austria GmbH,

Tel: + 43 1 774 65 38

Deutschland

Genzyme GmbH,

Tel: +49 610236740

Polska/Eesti/Latvija/Lietuva

Genzyme Polska Sp. z o. o.

(Poola/Polija/Lenkija),

Tel: + 48 22 246 0900

Ελλάδα/Κύπρος

Genzyme Hellas Ltd. (Ελλάδα)

Τηλ: +30 210 99 49 270

Portugal

Genzyme Portugal S.A.,

Tel: +351 21 422 0100

España

Genzyme, S.L.U.,

Tel: +34 91 6591670

România

Genzyme Biopharma România SRL

Tel: +40 21 243 42 28

France

Genzyme S.A.S,

Tél: + 33 (0) 825 825 863

United Kingdom/Ireland

Genzyme Therapeutics Ltd.

(United Kingdom),

Tel: +44 (0) 1865 405200

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja stosowania – odtwarzanie postaci pierwotnej, rozcieńczenie i podawanie

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji musi być odtworzony w wodzie do wstrzykiwań, następnie rozcieńczony 0,9% roztworem chlorku sodu do podawania dożylnego i podany jako infuzja.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania. Odtworzony roztwór nie może być przechowywany i powinien być szybko rozcieńczony. Wyłącznie rozcieńczony roztwór może być przechowywany do 24 godzin w temperaturze 2 °C–8 °C.

Wykonywać w warunkach aseptycznych.

1. Na podstawie masy ciała pacjenta należy określić ilość potrzebnych fiolek, a następnie wyjąć je z lodówki, aby osiągnęły temperaturę pokojową (w ciągu około 30 minut). Każda fiolka leku Fabrazyme przeznaczona jest do jednorazowego użytku.

Rozpuszczanie

2. Do każdej fiołki leku Fabrazyme 5 mg należy dodać 1,1 ml wody do wstrzykiwań. Należy unikać gwałtownego wstrzykiwania wody do fiołki z proszkiem oraz spienienia roztworu. W tym celu należy dodawać wodę do wstrzykiwań do fiołki pojedynczymi kroplami, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek. Delikatnie okręcać i przechylać każdą fiołkę. Nie odwracać, nie wirować, ani nie wstrząsać fiołki.
3. Odtworzony koncentrat zawiera 5 mg agalzydazy beta w 1 ml i jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem o pH około 7,0. Przed rozcieńczaniem należy sprawdzić odtworzony koncentrat w każdej fiołce, czy nie zawiera jakichkolwiek cząstek stałych lub czy nie zmienił barwy. Nie używać roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub jeśli wystąpiła zmiana jego barwy.
4. Aby z upływem czasu zminimalizować jednoczesne tworzenie się cząsteczek stałych, po odtworzeniu koncentratu zaleca się jego natychmiastowe rozcieńczenie.
5. Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozcieńczenie

6. Przed dodaniem odtworzonego koncentratu Fabrazyme w objętości wymaganej dla sporządzenia dawki dla jednego pacjenta zaleca się usunięcie równoważnej objętości 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań dożylnych z worka do infuzji.
7. Usunąć powietrze z worka do infuzji, aby zminimalizować powierzchnię oddziaływania powietrza i płynu.
8. Powoli pobrać z każdej fiołki 1 ml odtworzonego koncentratu (równowartość 5 mg) do uzyskania całkowitej objętości koniecznej do otrzymania dawki dla jednego pacjenta. Nie używać igieł z filtrem i unikać tworzenia piany.
9. Następnie powoli wstrzyknąć odtworzony koncentrat bezpośrednio do 0,9% roztworu chlorku sodu do podawania dożylnego (nie do ewentualnej przestrzeni powietrznej) aż do końcowego stężenia od 0,05 mg/ml do 0,7 mg/ml. Określić łączną objętość roztworu chlorku sodu 0,9% do infuzji (od 50 do 500 ml) na podstawie indywidualnej dawki. W przypadku dawek mniejszych niż 35 mg należy stosować minimum 50 ml, w przypadku dawek od 35 mg do 70 mg stosować

minimum 100 ml, w przypadku dawek od 70 mg do 100 mg stosować minimum 250 ml, a w przypadku dawek przekraczających 100 mg stosować tylko 500 ml. Delikatnie odwrócić lub masować worek do infuzji, aby zmieszać rozcieńczony roztwór. Nie wstrząsać, ani nie poruszać nadmiernie worka do infuzji.

Podawanie

10. Aby usunąć wszystkie cząsteczki białkowe, które mogłyby spowodować utratę aktywności agalzydazy beta zaleca się podawanie rozcieńczonego roztworu przez wbudowany filtr 0,2 μm o małej zdolności wiązania białek. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości początkowa szybkość infuzji nie może przekraczać 0,25 mg/min (15 mg/godzinę). Po stwierdzeniu u pacjenta dobrej tolerancji leku, podczas kolejnych infuzji szybkość podawania może być stopniowo zwiększana.