

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fabrazyme 35 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Fabrazyme 5 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Fabrazyme 35 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон Fabrazyme съдържа номинално количество от 35 mg агалсидаза бета (*agalsidase beta*). След разреждане със 7,2 ml вода за инжекции, всеки флакон Fabrazyme съдържа 5 mg/ml (35 mg/7 ml) агалсидаза бета. Полученият разтвор трябва да бъде допълнително разреден (вж. точка 6.6).

Fabrazyme 5 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон Fabrazyme съдържа номинално количество от 5 mg агалсидаза бета (*agalsidase beta*). След разреждане с 1,1 ml вода за инжекции, всеки флакон Fabrazyme съдържа 5 mg/ml агалсидаза бета. Полученият разтвор трябва да бъде допълнително разреден (вж. точка 6.6).

Агалсидаза бета представлява рекомбинантна форма на човешка α -галактозидаза А и се произвежда по рекомбинантна ДНК технология с използване на клетъчна култура на бозайникови клетки от яйчник на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary – CHO). Аминокиселинната последователност на рекомбинантната форма, както и кодиращата я нуклеотидна последователност са идентични с естествената форма на α -галактозидаза А.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Бял до почти бял лиофилизат или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Fabrazyme е показан за продължителна ензимозаместваща терапия при пациенти с потвърдена диагноза на болест на Фабри (недостатъчност на α -галактозидаза А).

Fabrazyme е показан за употреба при възрастни, деца и юноши на възраст 8 години и по-възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Fabrazyme трябва да се извършва под наблюдение на лекар, притежаващ опит в лечението на пациенти с болестта на Фабри или други наследствени метаболитни заболявания.

Дозировка

Препоръчителната доза Fabrazyme е 1 mg/kg телесно тегло, приложена веднъж на всеки 2 седмици като интравенозна инфузия.

Може да се обсъди прилагане на инфузията Fabrazyme в домашни условия, при пациенти, които понасят добре инфузиите. Решението пациентът да премине на инфузия в домашни условия

трябва да се вземе след оценка и препоръка от лекуващия лекар. Пациенти, които имат нежелани лекарствени реакции по време на инфузията в домашни условия, трябва незабавно да **спрат процеса на инфузия** и да потърсят помощ от медицински специалист. Може да се наложи провеждането на следващите инфузии в клинична обстановка. Дозата и скоростта на инфузията трябва да останат постоянни в домашни условия и да не се променят без наблюдение на медицински специалист.

Специални популации

Бъбречно нарушение

При пациенти с бъбречна недостатъчност не се налага коригиране на дозата.

Чернодробно нарушение

Не са провеждани проучвания при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на Fabrazyme при пациенти по-възрастни от 65 години не е установена и на този етап препоръки за дозировката при тези пациенти не могат да бъдат дадени.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Fabrazyme при деца на възраст 0 до 7 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени при деца на възраст 5 до 7 години. Липсват данни за деца на възраст 0 до 4 години.

При деца от 8 до 16 години не се налага корекция на дозата.

За пациенти с тегло < 30 kg максималната скорост на инфузия трябва да остане 0,25 mg/min (15 mg/час).

Начин на приложение

Fabrazyme трябва да се прилага като интравенозна инфузия (i.v.).

Началната скорост на i.v. инфузия не трябва да надвишава 0,25 mg/минута (15 mg/час). Скоростта на инфузия може да се забави в случай на реакции, свързани с инфузията.

След като толерантността на пациента е добре установена, скоростта на инфузия може да се увеличава на стъпки от 0,05 до 0,083 mg/min (стъпки от 3 до 5 mg/час), с всяка следваща инфузия. В клинични проучвания с класически пациенти, скоростта на инфузия е увеличавана на стъпки, за да достигне минимална продължителност от 2 часа. Това е постигнато след 8 първоначални инфузии при 0,25 mg/min (15 mg/час), без никакви нежелани реакции, свързани с инфузията (IARs), промяна в скоростта на инфузия или прекъсване на инфузията. По-нататъшно намаляване на времето за инфузия до 1,5 часа е разрешено за пациенти без нови IARs по време на последните 10 инфузии или докладвани сериозни нежелани реакции през последните 5 инфузии. Всяко увеличение на стъпката от 0,083 mg/min (~5 mg/час) е поддържана за 3 последователни инфузии, без никакви нови IARs, промяна в скоростта на инфузия или прекъсване на инфузията, преди последващо увеличаване на скоростта.

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Животозастрашаваща свръхчувствителност (анафилактична реакция) към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Имуногенност

Тъй като агалсидаза бета (r-h α GAL) е рекомбинантен протеин се очаква образуване на IgG антитела при пациенти с ниска или липсваща остатъчна ензимна активност. По-голямата част от пациентите изработват IgG антитела срещу r-h α GAL до 3 месеца след първата инфузия с Fabrazyme. С течение на времето, по-голямата част от серопозитивните пациенти в клиничните проучвания показват тенденция към намаление на титрите (въз основа на ≥ 4 кратно намаление на титъра от най-високите измерени нива, спрямо последното изследване) (40% от пациентите), понасят добре (не се откриват антитела, потвърдено с 2 последователни изследвания посредством радиоимунопреципитационен метод (РИП)) (14% от пациентите), или показват плато (35% от пациентите).

Реакции, свързани с инфузията

Пациентите с антитела срещу r-h α GAL притежават по-голям потенциал да получат свързани с инфузията реакции (СИР), които се дефинират като всяка свързана нежелана лекарствена реакция, настъпила в деня на инфузията. При тези пациенти се изисква допълнително внимание при повторно приложение на агалсидаза бета (вж. точка 4.8). Редовно трябва да се следи нивото на антитела.

В клиничните изпитвания, шестдесет и седем процента (67%) от пациентите са развили поне една реакция свързана с инфузията (вж. точка 4.8). Честотата на СИР намалява с времето. Пациенти с леки или умерено тежки реакции, свързани с инфузията, лекувани с агалсидаза бета при проучванията са продължили лечението след намаление скоростта на инфузия (~0,15 mg/мин; 10 mg/час) и/или предварително са третираны с антихистамини, парацетамол, ибупрофен и/или кортикостероиди.

Свърхчувствителност

Както при всеки интравенозен протеинов лекарствен продукт, възможни са реакции на свърхчувствителност от алергичен тип.

При малък брой пациенти са наблюдавани реакции, предполагащи развитието на свърхчувствителност от бърз тип (Тип I). При поява на тежки алергични или анафилактични реакции, незабавно трябва да бъде преустановено въвеждането на Fabrazyme и да се започне подходящо лечение. Необходимо е да се спазват действащите медицински стандарти за спешно лечение. При клинично изпитване, след внимателна подготовка, Fabrazyme се прилага отново на всичките 6 пациенти, които показват положителни тестове за IgE антитела или показват положителни кожни проби към Fabrazyme. При това проучване първоначалното приложение при подновяване на лечението е с ниска доза и по-ниска скорост на инфузия (1/2 терапевтична доза при 1/25 от препоръчителната първоначално скорост на инфузия). След като пациентът един път понесе лечението, дозата може да се увеличи, за да достигне лечебната доза от 1 mg/kg и скоростта на инфузия може да се увеличи, като се титрира бавно нагоре според поносимостта.

Пациенти с напреднало бъбречно заболяване

Ефектът от лечението с Fabrazyme по отношение на бъбреците може да е ограничен при пациенти в напреднал стадий на бъбречно заболяване.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения лекарствен продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за установяване на взаимодействията, и проучвания *in vitro* върху метаболизма. Имайки пред вид данните за неговия метаболизъм, агалсидаза бета е малко вероятен кандидат за цитохром P450 медирано взаимодействие от типа лекарство-лекарство.

Fabrazyme не трябва да се прилага съвместно с хлорохин, амиодарон, бенохин или гентамицин, поради теоретичен риск от инхибиране на вътреклетъчната активност на α -галактозида А.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни за употребата на агалсидаза бета при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни не показват наличие на пряко или косвено вредно въздействие върху репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка за предпочитане е да се избягва употребата на Fabrazyme по време на бременност.

Кърмене

Агалсидаза бета се излъчва в човешката кърма. Ефектът на агалсидаза бета върху новородени/кърмачета е неизвестен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се започва лечение с Fabrazyme, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за оценяване на потенциалните ефекти на Fabrazyme по отношение на намаляване на репродуктивната способност.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Fabrazyme може да повлияе в малка степен способността за шофиране или работа с машини в деня на приложение на Fabrazyme, поради вероятността от поява на замаяност, сънливост, световъртеж и синкоп (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Тъй като агалсидаза бета (г- α GAL) е рекомбинантен протеин, се очаква образуване на IgG антитела при пациенти с ниска или липсваща остатъчна ензимна активност. При пациентите с антитела срещу г- α GAL има по-голяма вероятност от поява на реакции, свързани с инфузията (СИР). За реакции, показващи свръхчувствителност от бърз тип (Тип I) се съобщава при малък брой пациенти (вж. точка 4.4).

Много честите нежелани реакции включват втрисане, висока температура, чувство на студ, гадене, повръщане, главоболие и парестезии. Шестдесет и седем процента (67%) от пациентите са получили най-малко една реакция, свързана с инфузията. В периода след пускане на пазара е съобщено за анафилактоидни реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, които са докладвани от клинични проучвания при общо 168 пациенти (154 мъже и 14 жени), лекувани с Fabrazyme, приложен в доза 1 mg/kg веднъж на 2 седмици от минимум една инфузия до максимално продължило лечение 5 години, са изброени в таблицата по-долу, класифицирани по Системно-органната класификация и по честотата на появата им (много чести: $\geq 1/10$, чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$ и нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$). Наличието на една нежелана реакция при един пациент се определя като нечеста с оглед на относително малкия брой лекувани пациенти. Нежеланите реакции, докладвани само по време на постмаркетинговия период, също са включени в таблицата по-долу в категорията “с неизвестна честота” (не може да бъде оценена от наличните данни). Нежеланите реакции са най-често леки до умерени по тежест:

Честота на нежеланите реакции при лечение с Fabrazyme

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	---	назофарингит	ринит	-
Нарушения на имунната система	---	---	---	анафилактоидна реакция
Нарушения на нервната система	главоболие, парестезии	замаяност, сънливост, хипестезия, усещане за парене, летаргия, синкоп	хиперестезия, тремор	---
Нарушения на очите	---	увеличено съзрване	сърбеж в очите, хиперемия на очите	---
Нарушения на ухото и лабиринта	---	шум в ушите, световъртеж	оток на ухото, ушна болка	---
Сърдечни нарушения	---	тахикардия, палпитации, брадикардия,	синусова брадикардия	---
Съдови нарушения	---	зачервяване на лицето, хипертония, бледност, хипотония, горещи вълни	студена периферия	--
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	---	диспнея, назална конгестия, стягане в гърлото, хриптене, кашлица, изостряне на задух	бронхоспазъм, фаринго-ларингеална болка, ринорея, тахипнея, конгестия на горни дихателни пътища	хипоксия
Стомашно-чревни нарушения	гадене, повръщане	коремна болка, коремна болка в горната част, коремна дискомфорт, стомашен дискомфорт, хипестезия на устата, диария	диспепсия, дисфагия	---
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	---	сърбеж, уртикария, обрив, еритем, генерализиран сърбеж, ангионевротичен едем, оток на лицето, макуло-папуларен обрив	ливедо ретикуларис, еритематозен обрив, раш от сърбеж, обезцветяване на кожа, кожен дискомфорт	левкоцитокластичен васкулит
Нарушения на мускулно-	---	болка в крайник, миалгия, болки в	мускулно-скелетни болки	---

скелетната система и съединителната тъкан		гръба, мускулни спазми, артралгия, напрежение в мускулите, скелетно-мускулна скованост		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	тръпки, повишена температура, усещане за студ	умора, гръден дискомфорт, усещане за топло, периферни отоци, болка, астения, гръдна болка, едем на лицето, хипертермия	усещане за топло и студено, грипоподобно заболяване, болка на място на инфузия, реакция на място на инфузия, тромбоза на място на инжектиране, общо неразположение, оток	---
Изследвания				понижено кислородно насищане

За целите на тази таблица $\geq 1\%$ се дефинира като реакции, появяващи се при 2^{-ма} или повече пациенти.

Терминологията на нежеланите лекарствени реакции се основава на Медицински речник за регулаторните дейности (MedDRA)

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Реакции свързани с инфузията

Най-често проявени реакции, свързани с инфузията, са повишена температура и втрисане. Допълнителните симптоми са включвали лека или умерено тежка диспнея, хипоксия (понижено кислородно насищане), стягане в гърлото, гръден дискомфорт, зачервяване на лицето, сърбеж, уртикария, оток на лицето, ангионевротичен оток, ринит, бронхоспазъм, тахипнея, свирещо дишане; хипертония, хипотония, тахикардия, сърцебиене, коремна болка, гадене, повръщане; болки, свързани с инфузията, включващи болка в крайниците, болка в мускулите, и главоболие.

Свързаните с инфузията реакции са овладявани чрез намаляване на скоростта на инфузията заедно с прилагане на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, антихистамини и/или кортикостероиди. Шестдесет и седем процента (67%) от пациентите са имали поне една свързана с инфузията реакция. С времето, честотата на тези реакции намалява. По-голямата част от тези реакции, могат да се обяснят с формирането на IgG антитела и/или активиране на системата на комплемента. При ограничен брой пациенти е установено наличието на IgE антитела (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Ограничената информация от клинични изпитвания предполага, че профилът на безопасност на лечението с Fabrazyme при педиатрични пациенти на възраст 5 – 7 години, лекувани както с 0,5 mg/kg на всеки 2 седмици, така и с 1,0 mg/kg на всеки 4 седмици е подобен на този на пациентите (над 7 годишна възраст), лекувани с 1,0 mg/kg на всеки 2 седмици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

По време на клиничните изпитвания са използвани дози до 3 mg/kg телесно тегло.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, ензими. АТС код: A16AB04.

Болест на Фабри

Болестта на Фабри е наследствено хетерогенно и мултисистемно прогресиращо заболяване, което засяга както мъжете, така и жените. Характеризира се с недостатъчност на α -галактозидаза. Намалената или липсваща активност на α -галактозидаза води до наличие на повишени концентрации GL-3 и свързаната с него разтворима форма lyso-GL-3 в плазмата и натрупване на GL-3 в лизозомите на различни видове клетки, включително в ендотелните и паренхимни клетки, което в крайна сметка предизвиква животозастрашаващи клинични нарушения в резултат от бъбречни, сърдечни или мозъчно-съдови усложнения.

Механизъм на действие

Принципът на ензимозаместваща терапия е да се възстанови нивото на ензимна активност, до степен, достатъчна за да се очисти натрупаният субстрат от тъканите на органите, и по този начин да се постигне предотвратяване, стабилизиране, или обрат в прогресивното намаляване на функциите на съответните органи, преди да настъпят необратими увреждания.

След интравенозна инфузия, агалсидаза бета бързо напуска циркулацията и се поема от лизозомите на съдовите ендотелни и паренхимни клетки, най-вероятно чрез рецепторите за манозо-6- фосфат, за маноза и за асиалогликопротеин.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Fabrazyme са оценени при две клинични изпитвания при деца, едно клинично изпитване за уточняване на дозата, две двойно-слепи плацебо-контролирани клинични изпитвания, едно открито разширено клинично изпитване при пациенти и от двата пола и публикувана научна литература.

При проучването за уточняване на дозата е направена оценка на ефекта на дози от 0,3, 1,0 и 3,0 mg/kg веднъж на 2 седмици и на дози от 1,0 и 3,0 mg/kg веднъж на 2 дни. При всички дози е наблюдавано намаляване на GL-3 в бъбреците, сърцето, кожата и плазмата. Очистването от плазмен GL-3 става по дозозависим тип, но е било относително непостоянно при доза 0,3 mg/kg. Освен това, свързаните с инфузията реакции са били дозозависими.

При първото плацебо контролирано клинично изпитване на 58 пациенти с болест на Фабри класически фенотип (56 мъже и 2 жени), Fabrazyme се оказва ефикасен за очистване на GL-3 от съдовия ендотел на бъбреците след 20 седмично лечение. Такава степен на очистване е постигната при 69% (20/29) от пациентите, лекувани с Fabrazyme, но при нито един от плацебо-

пациентите ($p < 0,001$). Тази находка е допълнително подкрепена от статистически значимо намаляване на включванията от GL-3 в бъбреците, сърцето и кожата като комбинирана величина, и поотделно за отделните органи при пациенти, лекувани с агалсидаза бета, в сравнение с плацебо-пациентите ($p < 0,001$). Устойчивото почистване на GL-3 от бъбречния съдов ендотел при лечение с агалсидаза бета се потвърждават след това от отвореното продължение на проучването. Това се постига при 47 от 49 пациенти (96%) с налична информация на 6-ия месец и при 8 от 8 пациенти (100%) с налична информация в края на проучването (общо до 5 години лечение). Почистването на GL-3 се постига и при някои други видове клетки на бъбреците. Плазмените нива на GL-3 бързо се нормализират от лечението и остават нормални до 5 години.

Бъбречната функция, измерена посредством скоростта на гломерулната филтрация и ниво на серумен креатинин, както и по протеинурията, остават стабилни при повечето пациенти. Въпреки това, ефектът от лечението с Fabrazyme върху бъбречната функция е ограничен при някои пациенти с напреднало бъбречно заболяване.

Въпреки че не са проведени специфични проучвания за оценка въздействието върху неврологичните симптоми и признаци, резултатите сочат, че пациентите могат да постигнат намаляване на болката и подобряване на качеството на живот при ензимозаместващото лечение.

Друго двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 82 пациенти с болест на Фабри класически фенотип (72 мъже и 10 жени) е проведено с цел да се определи дали Fabrazyme ще доведе до намаляване на честотата на възникване на бъбречно, сърдечно, или мозъчно-съдово заболяване или смърт. Честотата на клиничните събития е била значително по-ниска сред пациентите, лекувани с Fabrazyme, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (намаление на риска = 53% спрямо популацията, подложена на лечение ($p = 0,0577$); и намаление на риска = 61% спрямо популацията по протокол ($p = 0,0341$). Този резултат е последователен при бъбречните, сърдечните и при мозъчносъдовите събития.

Две големи обсервационни проучвания са проследили група пациенти ($n = 89$ до 105), които са поддържани на стандартна доза Fabrazyme ($1,0 \text{ mg/kg}$ на всеки 2 седмици), или е назначена намалена доза Fabrazyme ($0,3-0,5 \text{ mg/kg}$ на всеки 2 седмици), последвана от преминаване на агалсидаза алфа ($0,2 \text{ mg/kg}$ на всеки 2 седмици), или директно преминаване на агалсидаза алфа ($0,2 \text{ mg/kg}$ на всеки 2 седмици). Поради обсервационния многоцентров дизайн на тези проучвания, базирани на реални клинични условия, са налице смущаващи фактори, повлияващи интерпретацията на резултатите, включително подбора на пациентите и разпределението на групите на лечение и наличните параметри между центрoвете с течение на времето. Поради рядкото срещане на болестта на Фабри, изпитваните популации в обсервационните проучвания се припокриват и групите на лечение в съответните проучвания са малки. Освен това, повечето пациенти с по-тежко заболяване, особено мъже, са останали на стандартна доза Fabrazyme, докато смяната на лечението е настъпила по-често при пациенти с не толкова тежко заболяване и жени. Следователно, сравненията между групите трябва да се тълкуват предпазливо.

Групата със стандартна доза Fabrazyme не показва значителни промени в сърдечната, бъбречната или неврологичната органна функция или в симптомите, свързани с болестта на Фабри. По същия начин, не са наблюдавани значителни промени в сърдечната или неврологичната функция при пациентите в групата с намаляване на дозата на Fabrazyme. Въпреки това се наблюдава влошаване на бъбречните показатели, измерени чрез изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) при пациенти, лекувани с по-ниска доза ($p < 0,05$). Годишното намаление на eGFR е по-слабо при пациенти, които са преминали обратно на стандартна доза Fabrazyme. Тези резултати са в съответствие с 10-годишните данни за проследяване от регистъра на Канада на болестта на Фабри.

В обсервационните проучвания се наблюдава влошаване на симптомите, свързани с болестта на Фабри (напр. стомашно-чревна болка, диария) при пациенти, които са получили намаляване на дозата на агалсидаза бета.

Също при постмаркетингови условия е натрупан опит при пациенти, които са започнали лечение с Fabrazyme в доза 1 mg/kg на всеки 2 седмици и след това са получили намалена доза за продължителен период. При някои от тези пациенти е спонтанно съобщено за зачестяване на някои от следните симптоми: болка, парестезии и диария, както и прояви от страна на централната нервна система и на бъбреците. Съобщените симптоми наподобяват естествения ход на болестта на Фабри.

При анализ, проведен в регистъра на Fabry, честотата (95% доверителен интервал) на първото тежко клинично събитие при лекувани с Fabrazyme пациенти от мъжки пол с класическа болест на Fabry, с постоянни анти-агалсидаза бета IgG антитела е 43,98 (18,99; 86,66), 48,60 (32,03; 70,70) и 56,07 (30,65; 94,07) на 1000 човекогодина, съответно в групите с нисък, среден и висок максимален титър. Тези наблюдавани разлики не са статистически значими.

Педиатрична популация

В едно открито педиатрично проучване шестнадесет пациенти с болестта на Фабри (възраст 8-16 години, 14 момчета, 2 момичета) са лекувани в продължение на 1 година с 1,0 mg/kg на всеки 2 седмици. Очистване на GL-3 от съдовия ендотел на повърхностните слоеве на кожата, е постигнато при всички пациенти, които са имали натрупан GL-3 при включването в проучването. Двете момичета не са имали или са имали много малки натрупвания на GL-3 в съдовия ендотел на повърхностните слоеве на кожата, което прави заключението приложимо само за пациентите момчета.

В едно допълнително 5-годишно открито педиатрично проучване, 31 пациенти от мъжки пол на възраст от 5 до 18 години, са рандомизирани преди появата на клинични симптоми, които включват големи органи, и са лекувани по две схеми с по-ниски дози на агалсидаза бета, 0,5 mg/kg на всеки 2 седмици или 1,0 mg/kg на всеки 4 седмици. Резултатите в двете лекувани групи са подобни. Скорът на GL-3 за капилярния ендотел на повърхностните слоеве на кожата е намален или поддържан на нула, във всички времеви точки след изходната, при лечението на 19/27 пациенти, завършили изпитването без увеличаване на дозата. При подгрупа от 6 пациенти са направени бъбречни биопсии на изходно ниво и на 5-тата година: при всички скорът на GL-3 за ендотела на бъбречните капиляри е намален до нула, но са наблюдавани силно различаващи се ефекти върху GL-3 в подоцитите, с намаление при 3 пациенти. Десет (10) пациенти са отговаряли на критериите на протокола за увеличаване на дозата, като при двама (2) дозата е увеличена до препоръчителната доза 1,0 mg/kg на всеки 2 седмици.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение на агалсидаза бета при възрастни в дози 0,3 mg, 1 mg и 3 mg/kg телесно тегло, стойностите на площта под кривата (AUC) се увеличават в по-голяма степен от тази пропорционална на дозата, в резултат от намаляване на клирънса, което показва насищане на клирънса. Елиминационният полуживот не е дозозависим и варира от 45 до 100 минути.

След интравенозно приложение на агалсидаза бета при възрастни при времетраене на инфузията приблизително 300 минути и при доза от 1 mg/kg телесно тегло, един път на две седмици, средните максимални (C_{max}) стойности на плазмената концентрация варират от 2000 – 3500 ng/ml, докато площта под кривата при инфузионно въвеждане (AUC_{inf}) варира от 370-780 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$. Обемът на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) варира от 8,3-40,8 l, плазменият клирънс от 119-345 ml/min, а средният елиминационен полуживот е от 80 до 120 минути.

Агалсидаза бета е протеин и се очаква да се метаболизира чрез пептидна хидролиза. Следователно, нарушената чернодробна функция не се очаква да има клинично значим ефект

върху фармакокинетиката на агалсидаза бета. Елиминирането през бъбреците на агалсидаза бета се приема за второстепенен клирънсов път.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на Fabrazyme е оценена в две педиатрични проучвания. В едно от тези проучвания 15 педиатрични пациенти с налични фармакокинетични данни, на възраст от 8,5 до 16 години, с тегло от 27,1 до 64,9 kg са лекувани с 1,0 mg/kg на всеки 2 седмици. При тази популация, клирънса на агалсидаза бета не се повлиял от теглото. На изходно ниво CL е 77 ml/min с Vss 2,6 l; полуживотът е 55 min. След IgG сероконверсия, CL намалява до 35 ml/min, Vss се увеличава до 5,4 l, а полуживотът се увеличава до 240 min. Нетният ефект от тези промени след сероконверсията е увеличение на експозицията 2 до 3 пъти въз основа на AUC_{inf} и C_{max}. Не са установени неочаквани проблеми с безопасността при пациентите с увеличение на експозицията след сероконверсия.

В друго проучване с 30 педиатрични пациенти с налични фармакокинетични данни, на възраст от 5 до 18 години, лекувани по две схеми с по-ниски дози, 0,5 mg/kg на всеки 2 седмици и 1,0 mg/kg на всеки 4 седмици, средният CL е съответно 4,6 и 2,3 ml/min/kg, средният Vss съответно е 0,27 и 0,22 l/kg, а средният елиминационен полуживот е съответно 88 и 107 минути. След IgG сероконверсия няма видима промяна в CL (+24% и +6%, съответно), докато Vss е 1,8 и 2,2 пъти по-висок, като нетния ефект е слабо намаляване на C_{max} (до -34% и -11%, съответно) и без промяна в AUC (-19% и -6%, съответно).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно приложение, токсичност при многократно приложение и токсичност за ембриона/плода. Не са правени изследвания по отношение на останалите стадии от развитието. Не се очаква генотоксичен или карциногенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат (E339)

Динатриев фосфат хептахидрат (E339)

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Реконституиран и разреден разтвор

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, съхранението на вече приготвения за употреба лекарствен продукт и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя. Реконституираният разтвор не може да се съхранява и трябва бързо да се разреди; само разреденият разтвор може да се съхранява до 24 часа при температура от 2°C-8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Fabrazyme 35 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Fabrazyme 35 mg се доставя в прозрачни стъклени флакони Тип I от 20 ml. Капачката се състои от силиконизирана бутилова запушалка и алуминиева запечатваща обшивка с пластмасова дърпаща се капачка.

Съдържание на опаковките: 1, 5 и 10 флакона в картонена опаковка.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Fabrazyme 5 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Fabrazyme 5 mg се доставя в прозрачни стъклени флакони Тип I от 5 ml. Капачката се състои от силиконизирана бутилова запушалка и алуминиева запечатваща обшивка с пластмасова дърпаща се капачка.

Видове опаковки: 1, 5 и 10 флакона в картонена опаковка.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Прахът за концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде разтворен с вода за инжекции, след това да се разрежи с 0,9% разтвор на натриев хлорид за инжекции и след това да се въведе чрез интравенозна инфузия. Трябва да се използва асептична техника

Броят на флаконите, които трябва да бъдат реконституирани, трябва да се определи въз основа на индивидуалното телесно тегло на пациента и необходимите флакони трябва да се извадят от хладилника, за да могат да се затоплят до стайна температура (за приблизително 30 минути). Всеки флакон Fabrazyme е предназначен за еднократна употреба.

Реконституиране

Fabrazyme 35 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон Fabrazyme 35 mg трябва да се реконституира със 7,2 ml вода за инжекции. Трябва да се избягва силно впръскване на водата за инжекции върху праха, за да не се допусне образуването на пяна. Това се постига като водата за инжекции се вкарва капкообразно вътре във флакона, а не директно върху лиофилизата. Всеки флакон трябва да се завърти и наклони леко. Флаконът не трябва да се обръща, върти или разклаща.

Fabrazyme 5 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон Fabrazyme 5 mg трябва да се реконституира с 1,1 ml вода за инжекции. Трябва да се избягва силно впръскване на водата за инжекции върху праха, за да не се допусне образуването на пяна. Това се постига като водата за инжекции се вкарва капкообразно вътре във флакона, а не директно върху лиофилизата. Всеки флакон трябва да се завърти и наклони леко. Флаконът не трябва да се обръща, върти или разклаща.

Реконституираният разтвор съдържа 5 mg агалсидаза бета в 1 ml и представлява бистър безцветен разтвор. рН на реконституирания разтвор е приблизително 7,0. Преди по-нататъшно

разреждане, реконституираният разтвор във всеки флакон трябва да се провери визуално за наличие на неразтворени частици и промяна в цвета. Разтворът не трябва да се използва, ако се наблюдават видими частици или промяна в цвета на разтвора.

След реконституиране се препоръчва флаконите да се разреждат незабавно, за да се намали образуването на белтъчни частици с течение на времето.

Разреждане

Fabrazyme 35 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Препоръчва се преди да се добави реконституираният обем Fabrazyme, необходим за дозата на пациента, да се изтегли същият обем натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор от инфузионния сак.

Трябва да се премахне въздухът от инфузионния сак, за да се намали до минимум повърхността между течността и въздуха.

Трябва да се изтеглят бавно 7,0 ml (равняващи се на 35 mg) от реконституирания разтвор от всеки флакон до общия необходим за дозата на пациента обем. Не трябва да се използват игли с филтър и трябва да се избягва образуването на пяна.

Реконституираният разтвор трябва бавно да се инжектира директно в натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор (но не и в останало въздушно пространство) до получаване на крайна концентрация между 0,05 mg/ml и 0,7 mg/ml. Общият обем натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор (между 50 и 500 ml) трябва да се определи въз основа на индивидуалната доза. За дози по-ниски от 35 mg трябва да се използват минимум 50 ml, за дози от 35 до 70 mg трябва да се използват минимум 100 ml, за дози от 70 до 100 mg трябва да се използват минимум 250 ml и за дози по-големи от 100 mg трябва да се използват само 500 ml. Инфузионният сак трябва да се обръща внимателно или леко да се масажира, за да се смеси разреденият разтвор. Инфузионният сак не трябва да се разклаща или размесва прекомерно.

Fabrazyme 5 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Препоръчва се, преди да се добави реконституираният обем Fabrazyme, необходим за дозата на пациента, да се изтегли същият обем натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор от инфузионния сак.

Трябва да се премахне въздухът от инфузионния сак, за да се намали до минимум повърхността между течността и въздуха.

Трябва да се изтеглят бавно 1,0 ml (равняващи се на 5 mg) от реконституирания разтвор от всеки флакон до общия необходим за дозата на пациента обем. Не трябва да се използват игли с филтър и трябва да се избягва образуването на пяна.

Реконституираният разтвор трябва бавно да се инжектира директно в натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор (но не и в останало въздушно пространство) до получаване на крайна концентрация между 0,05 mg/ml и 0,7 mg/ml. Общият обем 0,9% инжекционен разтвор на натриев хлорид (между 50 и 500 ml) трябва да се определи въз основа на индивидуалната доза. За дози по-ниски от 35 mg трябва да се използват минимум 50 ml, за дози от 35 до 70 mg трябва да се използват минимум 100 ml, за дози от 70 до 100 mg трябва да се използват минимум 250 ml и за дози по-големи от 100 mg трябва да се използват само 500 ml. Инфузионният сак трябва да се обръща внимателно или леко да се масажира, за да се смеси разредения разтвор. Инфузионният сак не трябва да се разклаща или размесва прекомерно.

Приложение

Препоръчва се разреденият разтвор да се прилага през система с 0,2 µm филтър с ниска степен на свързване на протеини, за да се премахнат всички белтъчни частици, които няма да доведат до никаква загуба на активност на агалсидаза бета. Първоначалната скорост на i.v. инфузия не трябва да надвишава 0,25 mg/минута (15 mg/час). Скоростта на инфузия може да се забави в случай на реакции, свързани с инфузията.

След като толерантността на пациента е добре установена, скоростта на инфузия може да се увеличава на стъпки от 0,05 до 0,083 mg/min (стъпки от 3 до 5 mg/час), с всяка следваща инфузия. В клинични проучвания с класически пациенти, скоростта на инфузия е увеличавана на стъпки, за да достигне минимална продължителност от 2 часа. Това е постигнато след 8 първоначални инфузии при 0,25 mg/min (15 mg/час), без никакви нежелани реакции, свързани с инфузията (IARs), промяна в скоростта на инфузия или прекъсване на инфузията. Понататъшно намаляване на времето за инфузия до 1,5 часа е разрешено за пациенти без нови IARs по време на последните 10 инфузии или докладвани сериозни нежелани реакции през последните 5 инфузии. Всяко увеличение на стъпката от 0,083 mg/min (~5 mg/час) е поддържана за 3 последователни инфузии, без никакви нови IARs, промяна в скоростта на инфузия или прекъсване на инфузията, преди последващо увеличаване на скоростта.

За пациенти с тегло < 30 kg максималната скорост на инфузия трябва да остане 0,25 mg/min (15 mg/час).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/188/001
EU/1/01/188/002
EU/1/01/188/003
EU/1/01/188/004
EU/1/01/188/005
EU/1/01/188/006

9. ДАТА НА РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 август 2001 г.
Дата на последно подновяване: 03 август 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И/ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното(ите) вещество(а)

Genzyme Corporation
8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue
Framingham
MA 01701
Съединени Щати

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди употребата в домашни условия на Fabrazyme във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средства за комуникация, начини на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Fabrazyme се предлага на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват Fabrazyme, разполагат със следния обучителен пакет, който включва ръководства за медицинските специалисти и пациентите/грижещите се лица:

Обучителен материал за медицинските специалисти:

Обучителните материали за медицинските специалисти включват следните елементи:

- Ръководство за медицинските специалисти
- Кратка характеристика на продукта

Ръководство за медицинските специалисти:

За да се сведе до минимум рискът от реакции на свръхчувствителност и лекарствени грешки при инфузията в домашни условия, ръководството за медицинските специалисти съдържа следната основна информация за безопасност в помощ на медицинските специалисти (предписващи и/или прилагащи Fabrazyme) при лечението на пациенти, получаващи Fabrazyme в домашни условия:

Информация за медицинските специалисти, предписващи FABRAZYME:

- Информация за риска от лекарствени грешки, потенциално свързани с употребата на Fabrazyme в домашни условия,
- Критерии за определяне кои пациенти са подходящи за инфузия в домашни условия,
- Използване на дневника,
- Информация за необходимостта от предоставяне на материал за пациента на всички пациенти, получаващи инфузии на Fabrazyme в домашни условия.

Информация за медицинските специалисти, прилагащи FABRAZYME:

- Информация за риска от лекарствени грешки, потенциално свързани с употребата на Fabrazyme в домашни условия, с акцент върху действията, необходими за предотвратяване на лекарствени грешки, които могат да възникнат в домашни условия,
- Информация за риска от реакции на свръхчувствителност, включително признаците и симптомите на свръхчувствителност и препоръчителните действия при поява на симптоми,
- Използване на дневника,
- Информация за приготвянето и приложението на инфузията на Fabrazyme,
- Обучение за приготвяне и приложение на инфузията на Fabrazyme (за пациенти, които ще прилагат самостоятелно лекарствения продукт),
- Информация за необходимостта от предоставяне на материал за пациента на всички пациенти, получаващи инфузии на Fabrazyme в домашни условия.

Обучителен материал за пациента:

Обучителните материали за пациента включват следните елементи:

- Ръководство за пациента
- Информационна листовка за пациента.

Ръководство за пациента:

Ръководството за пациента съдържа следните елементи:

- Информация за риска от реакции на свръхчувствителност, включително признаците и симптомите на свръхчувствителност и препоръчителните действия при поява на симптоми,

- Използване на дневника,
- Ясни указания стъпка по стъпка за реконституиране и приложение на лекарствения продукт (приложими само за тези, които ще го прилагат самостоятелно).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА В КАРТОНЕНА КУТИЯ (1 ФЛАКОН, 5 ФЛАКОНА, 10 ФЛАКОНА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fabrazyme 35 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.
агалсидаза бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон Fabrazyme съдържа номинална стойност 35 mg агалсидаза бета. След реконституиране с 7,2 ml вода за инжекции, всеки флакон Fabrazyme съдържа 5 mg/ml (35 mg/7 ml) агалсидаза бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол (E421)
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат (E339)
Динатриев фосфат хептахидрат (E339)
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон прах за концентрат за инфузионен разтвор.
5 флакона прах за концентрат за инфузионен разтвор.
10 флакона прах за концентрат за инфузионен разтвор.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/188/001 1 флакон прах за концентрат за инфузионен разтвор
EU/1/01/188/002 5 флакона прах за концентрат за инфузионен разтвор
EU/1/01/188/003 10 флакона прах за концентрат за инфузионен разтвор

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Fabrazyme 35 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ПЪРВИЧНИ
ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Fabrazyme 35 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.
агалсидаза бета
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА В КАРТОНЕНА КУТИЯ (1 ФЛАКОН, 5 ФЛАКОНА, 10 ФЛАКОНА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fabrazyme 5 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.
агалсидаза бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон Fabrazyme съдържа номинална стойност 5 mg агалсидаза бета. След реконституиране с 1,1 ml вода за инжекции, всеки флакон Fabrazyme съдържа 5 mg/ml агалсидаза бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол (E421)
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат (E339)
Динатриев фосфат хептахидрат (E339)
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон прах за концентрат за инфузионен разтвор.
5 флакона прах за концентрат за инфузионен разтвор.
10 флакона прах за концентрат за инфузионен разтвор.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/188/004 1 флакон прах за концентрат за инфузионен разтвор
EU/1/01/188/005 5 флакона прах за концентрат за инфузионен разтвор
EU/1/01/188/006 10 флакона прах за концентрат за инфузионен разтвор

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Fabrazyme 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ПЪРВИЧНИ
ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Fabrazyme 5 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.
агалсидаза бета
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Fabrazyme 35 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор агалсидаза бета (agalsidase beta)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Fabrazyme и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Fabrazyme
3. Как да използвате Fabrazyme
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Fabrazyme
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Fabrazyme и за какво се използва

Fabrazyme съдържа активното вещество агалсидаза бета и се прилага като ензимозаместваща терапия при болестта на Фабри, при която нивото на активността на ензима α -галактозидаза или напълно липсва, или е под нормалното. Ако страдате от болестта на Фабри, мастното вещество, наречено глоботриаозилцерамид (GL-3), не може да бъде отстранено от клетките на Вашия организъм и то започва да се натрупва в стените на кръвоносните съдове на Вашите органи.

Fabrazyme е предназначен за продължителна ензимозаместваща терапия при пациенти с потвърдена диагноза на болестта на Фабри.

Fabrazyme е показан за употреба при възрастни, деца и подрастващи на възраст 8 години и по-възрастни.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Fabrazyme

Не използвайте Fabrazyme

- ако сте алергични към агалсидаза бета или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Fabrazyme.

Ако Ви се прилага лечение с Fabrazyme, може да развиете реакции, свързани с инфузията. Реакция, свързана с инфузията, е всяка нежелана реакция, която се появява по време на инфузията или до края на деня на инфузията (вижте точка 4). Ако получите подобна реакция, трябва **незабавно да уведомите Вашия лекар**. Може да е необходимо да Ви бъдат приложени допълнителни лекарства за предотвратяване развитието на такъв тип реакции.

Деца и юноши

Не са провеждани клинични проучвания при деца на възраст от 0-4 години. Рисковете и ползите от Fabrazyme при деца на възраст от 5 до 7 години все още не са установени и затова не може да се посочи препоръчителна доза за тази възрастова група.

Други лекарства и Fabrazyme

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате лекарства, които съдържат хлорохин, амиодарон, бенохин, или гентамицин. Съществува теоретичен риск от намалена активност на агалсидаза бета.

Бременност, кърмене и фертилитет

Има ограничен опит с употребата на Fabrazyme при бременни. Като предпазна мярка за предпочитане е да се избягва употребата на Fabrazyme по време на бременност. Fabrazyme преминава в кърмата. Обсъдете с Вашия лекар рисковете и ползите от кърменето в сравнение с продължаването на лечението с Fabrazyme. Не са провеждани проучвания за изследване на ефектите на Fabrazyme върху фертилитета.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте машини, ако изпитвате замаяност, сънливост, световъртеж или прилошаване по време на или след приложение на Fabrazyme (вижте точка 4). Обсъдете първо с Вашия лекар.

Fabrazyme съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Fabrazyme

Fabrazyme се прилага чрез вливане във вена (чрез интравенозна инфузия). Той се доставя като прах, който се разтваря със стерилна вода, преди да бъде приложен (вижте Информацията за медицински специалисти в края на тази листовка).

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Fabrazyme се използва само под ръководството на лекар с опит в лечението на болестта на Фабри. Вашият лекар може да каже, дали е възможно да се лекувате в домашни условия, при условие, че отговаряте на определени изисквания. Моля, свържете се с Вашия лекар, ако желаете да се лекувате в домашни условия.

Препоръчителната доза Fabrazyme за възрастни е 1 mg/kg тегло, веднъж на всеки 2 седмици. Не се налага промяна в дозата при пациенти с бъбречно заболяване.

Употреба при деца и юноши

Препоръчителната доза Fabrazyme при деца и юноши от 8 – 16 години е 1 mg/kg телесно тегло, веднъж на всеки 2 седмици. Не се налага промяна на дозировката при пациенти с бъбречно заболяване.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Fabrazyme

Доказано е, че дози до 3 mg/kg тегло са безопасни.

Ако сте пропуснали да използвате Fabrazyme

Ако сте пропуснали инфузия на Fabrazyme, моля свържете се с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При клинични проучвания нежеланите реакции са наблюдавани главно докато на пациентите е прилагано лекарството или кратко време след това (реакции свързани с инфузията). При някои пациенти се съобщава за тежки, животозастрашаващи реакции („анафилактоидни реакции“). Ако получите някаква сериозна нежелана реакция, трябва **веднага да се свържете с Вашия лекар**.

Много честите симптоми (могат да засегнат повече от 1 на 10 души) включват втрисане, висока температура, чувство на студ, гадене, повръщане, главоболие и променена чувствителност на кожата, като парене или изтръпване. Вашият лекар може да реши да намали скоростта на инфузия или да Ви даде допълнителни лекарства за предотвратяване появата на подобни реакции.

Списък на другите нежелани лекарствени реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|
| • болка в гърдите | • сънливост | • умора |
| • затруднено дишане | • учестен сърдечен ритъм | • зачервяване |
| • бледост | • коремна болка | • болка |
| • сърбеж | • болка в гърба | • стягане в гърлото |
| • необичайно отделяне на сълзи | • обрив | • замаяност |
| • чувство на отпадналост | • забавена сърдечна дейност | • сърцебиене |
| • шум в ушите | • летаргия | • намалена чувствителност към болка |
| • запушен нос | • синкоп | • чувство за парене |
| • диария | • кашлица | • свирене на гърдите |
| • зачервяване | • коремен дискомфорт | • обрив |
| • мускулни болки | • подпухване на лицето | • болка в крайниците |
| • повишено кръвно налягане | • болки в ставите | • възпаление на носа и гърлото |
| • внезапно подуване на лицето или гърлото | • понижено кръвно налягане | • горещи вълни |
| • подуване на крайниците | • гръден дискомфорт | • чувство за горещина |
| • световъртеж | • оток на лицето | • повишена температура |
| • стомашен дискомфорт | • обостряне на затруднено дишане | • намалена чувствителност в устата |
| • мускулни спазми | • напрежение в мускулите | • мускулно-скелетна скованост |

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- | | | |
|------------------------|---------------------|--|
| • тремор | • сърбеж в очите | • забавен сърдечен ритъм поради проводни нарушения |
| • зачервяване на очите | • подуване на ушите | • повишена чувствителност към болка |

- болка в ушите
- болка в гърлото
- учестено дишане
- обрив със сърбеж
- чувство на горещина и студ
- затруднено гълтане
- болка на мястото на вливане
- реакции на мястото на вливане
- затруднено дишане с хриптене
- секречия от носа
- киселини в стомаха
- кожен дискомфорт
- мускулно-скелетна болка
- хрема
- грипозно подобно заболяване
- общо неразположение
- запушване на горните дихателни пътища
- червен обрив
- промяна на цвета на кожата (на лилави петна)
- студени крайници
- съсиреци на мястото на инжектиране
- промяна на цвета на кожата
- подуване

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- ниски нива на кислород в кръвта
- тежко възпаление на кръвоносните съдове

При някои пациенти, които са започнали лечение с препоръчителната доза и чиято доза по-късно е намалена за продължителен период, по-често е съобщавано за някои симптоми на болестта на Фабри.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Fabrazyme

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след съкращението „Годен до“ или EXP, използвано за отбелязване на срока на годност. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони

Да се съхраняват в хладилник (2°C – 8°C).

Реконституирани и разредени разтвори

Реконституираният разтвор не може да се съхранява и трябва да се разрежда веднага. Разреденият разтвор може да се съхранява до 24 часа при температура от 2°C–8°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Fabrazyme

- Активното вещество е агалсидаза бета, един флакон съдържа 35 mg. След реконституиране, всеки флакон съдържа 5 mg агалсидаза бета на ml.
- Другите съставки са:
 - Манитол (E421)
 - Натриев дихидроген фосфат монохидрат (E339)
 - Динатриев фосфат хептахидрат (E339)

Как изглежда Fabrazyme и какво съдържа опаковката

Fabrazyme се доставя като бял до почти бял прах. След реконституиране той представлява бистра, безцветна течност без чужди частици. Реконституираният разтвор трябва допълнително да се разрежи.

Количество в една опаковка: 1, 5 или 10 флакона в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ирландия.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за употреба - реконституиране, разреждане и приложение

Прахът за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се реконституира с вода за инжекции, разрежена с натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор и след това се прилага чрез интравенозна инфузия.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, условията и съхранението по време на употреба са задължение на потребителя. Реконституираният разтвор не може да се съхранява и трябва своевременно да се разрежи. Само разреженият разтвор може да се съхранява до 24 часа при 2°C -8° C.

Използвайте асептична техника

- 1 Броят на флаконите, които трябва да бъдат реконституирани, трябва да се определи въз основа на индивидуалното телесно тегло на пациента и необходимите флакони трябва да се извадят от хладилника, за да могат да се затоплят до стайна температура (за приблизително 30 минути). Всеки флакон Fabrazyme е предназначен за еднократна употреба.

Реконституиране

2. Всеки флакон Fabrazyme 35 mg трябва да се реконституира със 7,2 ml вода за инжекции. Трябва да се избягва силно впръскване на водата за инжекции върху праха, за да не се допусне образуване на пяна. Това се постига като водата за инжекции се вкарва капкообразно вътре във флакона, а не директно върху лиофилизата. Всеки флакон трябва да се завърти и наклони леко. Флаконът не трябва да се обръща, върти или разклаща.
3. Реконституираният разтвор съдържа 5 mg агалсидаза бета в 1 ml и представлява бистър безцветен разтвор. pH на реконституирания разтвор е приблизително 7,0. Преди понататъшно разреждане, реконституираният разтвор във всеки флакон трябва да се провери визуално за наличие на неразтворени частици и промяна в цвета. Разтворът не

трябва да се използва, ако се наблюдават видими частици или промяна в цвета на разтвора.

4. След реконституиране се препоръчва флаконите да се разреждат незабавно, за да се намали образуването на белтъчни частици с течение на времето.
5. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Разреждане

6. Препоръчва се, преди да се добави реконституираният обем Fabrazyme необходим за дозата на пациента, да се изтегли същият обем натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор от инфузионния сак.
7. Трябва да се премахне въздухът от инфузионния сак, за да се намали до минимум повърхността между течността и въздуха.
8. Трябва да се изтеглят бавно 7,0 ml (равняващи се на 35 mg) от реконституирания разтвор от всеки флакон до общия необходим за дозата на пациента обем. Не трябва да се използват игли с филтър и трябва да се избягва образуването на пяна.
9. Реконституираният разтвор трябва бавно да се инжектира директно в натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор (но не и в останало въздушно пространство) до получаване на крайна концентрация между 0,05 mg/ml и 0,7 mg/ml. Общият обем натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор (между 50 и 500 ml) трябва да се определи въз основа на индивидуалната доза. За дози по-ниски от 35 mg трябва да се използват минимум 50 ml, за дози от 35 до 70 mg трябва да се използват минимум 100 ml, за дози от 70 до 100 mg трябва да се използват минимум 250 ml и за дози по-големи от 100 mg трябва да се използват само 500 ml. Инфузионният сак трябва да се обръща внимателно или леко да се масажира, за да се смеси разреденият разтвор. Инфузионният сак не трябва да се разклаща или размесва прекомерно.

Приложение

10. Препоръчва се разреденият разтвор да се прилага през система с 0,2 µm филтър с ниска степен на свързване на протеините, за да се премахнат всички белтъчни частици, които няма да доведат до никаква загуба на активност на агалсидаза бета. Първоначалната скорост на i.v. инфузия не трябва да надвишава 0,25 mg/минута (15 mg/час). Скоростта на инфузия може да се забави в случай на реакции, свързани с инфузията.

След като толерантността на пациента е добре установена, скоростта на инфузия може да се увеличава на стъпки от 0,05 до 0,083 mg/min (стъпки от 3 до 5 mg/час), с всяка следваща инфузия. В клинични проучвания с класически пациенти, скоростта на инфузия е увеличавана на стъпки, за да достигне минимална продължителност от 2 часа. Това е постигнато след 8 първоначални инфузии при 0,25 mg/min (15 mg/час), без никакви нежелани реакции, свързани с инфузията (IARs), промяна в скоростта на инфузия или прекъсване на инфузията. По-нататъшно намаляване на времето за инфузия до 1,5 часа е разрешено за пациенти без нови IARs по време на последните 10 инфузии или докладвани сериозни нежелани реакции през последните 5 инфузии. Всяко увеличение на стъпката от 0,083 mg/min (~5 mg/час) е поддържана за 3 последователни инфузии, без никакви нови IARs, промяна в скоростта на инфузия или прекъсване на инфузията, преди последващо увеличаване на скоростта.

За пациенти с тегло < 30 kg максималната скорост на инфузия трябва да остане 0,25 mg/min (15 mg/час).

Листовка: информация за потребителя

Fabrazyme 5 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор агалсидаза бета (agalsidase beta)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Fabrazyme и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Fabrazyme
3. Как да използвате Fabrazyme
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Fabrazyme
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Fabrazyme и за какво се използва

Fabrazyme съдържа активното вещество агалсидаза бета и се прилага като ензимозаместваща терапия при болестта на Фабри, при която нивото на активността на ензима α -галактозидаза или напълно липсва, или е под нормалното. Ако страдате от болестта на Фабри, мастното вещество, наречено глоботриаозилцерамид (GL-3), не може да бъде отстранено от клетките на Вашия организъм и то започва да се натрупва в стените на кръвоносните съдове на Вашите органи.

Fabrazyme е предназначен за продължителна ензимозаместваща терапия при пациенти с потвърдена диагноза на болестта на Фабри.

Fabrazyme е показан за употреба при възрастни, деца и подрастващи на възраст 8 години и по-възрастни.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Fabrazyme

Не използвайте Fabrazyme

- ако сте алергични към агалсидаза бета или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Fabrazyme.

Ако Ви се прилага лечение с Fabrazyme, може да развиете реакции, свързани с инфузията. Реакция, свързана с инфузията, е всяка нежелана реакция, която се появява по време на инфузията или до края на деня на инфузията (вижте точка 4). Ако получите подобна реакция, трябва **незабавно да уведомите Вашия лекар**. Може да е необходимо да Ви бъдат приложени допълнителни лекарства за предотвратяване развитието на такъв тип реакции.

Деца и юноши

Не са провеждани клинични проучвания при деца на възраст от 0-4 години. Рисковете и ползите от Fabrazyme при деца на възраст от 5 до 7 години все още не са установени и затова не може да се посочи препоръчителна доза за тази възрастова група.

Други лекарства и Fabrazyme

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате лекарства, които съдържат хлорохин, амиодарон, бенохин, или гентамицин. Съществува теоретичен риск от намалена активност на агалсидаза бета.

Бременност, кърмене и фертилитет

Има ограничен опит с употребата на Fabrazyme при бременни. Като предпазна мярка за предпочитане е да се избягва употребата на Fabrazyme по време на бременност. Fabrazyme преминава в кърмата. Обсъдете с Вашия лекар рисковете и ползите от кърменето в сравнение с продължаването на лечението с Fabrazyme. Не са провеждани проучвания за изследване на ефектите на Fabrazyme върху фертилитета.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте машини, ако изпитвате замаяност, сънливост, световъртеж или прилошаване по време на или след приложение на Fabrazyme (вижте точка 4). Обсъдете първо с Вашия лекар.

Fabrazyme съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Fabrazyme

Fabrazyme се прилага чрез вливане във вена (чрез интравенозна инфузия). Той се доставя като прах, който се разтваря със стерилна вода, преди да бъде приложен (вижте Информацията за медицински специалисти в края на тази листовка).

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Fabrazyme се използва само под ръководството на лекар с опит в лечението на болестта на Фабри. Вашият лекар може да каже дали е възможно да се лекувате в домашни условия в къщи, при условие, че отговаряте на определени изисквания. Моля, свържете се с Вашия лекар, ако желаете да се лекувате в домашни условия.

Препоръчителната доза Fabrazyme за възрастни е 1 mg/kg тегло, веднъж на всеки 2 седмици. Не се налага промяна в дозата при пациенти с бъбречно заболяване.

Употреба при деца и юноши

Препоръчителната доза Fabrazyme при деца и юноши от 8 – 16 години е 1 mg/kg телесно тегло, веднъж на всеки 2 седмици. Не се налага промяна на дозировката при пациенти с бъбречно заболяване.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Fabrazyme

Доказано е, че дози до 3 mg/kg тегло са безопасни.

Ако сте пропуснали да използвате Fabrazyme

Ако сте пропуснали инфузия на Fabrazyme, моля свържете се с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При клинични проучвания нежеланите реакции са наблюдавани главно докато на пациентите е прилагано лекарството или кратко време след това (реакции свързани с инфузията). При някои пациенти се съобщава за тежки, животозастрашаващи реакции („анафилактоидни реакции“). Ако получите някаква сериозна нежелана реакция, трябва **веднага да се свържете с Вашия лекар**.

Много честите симптоми (могат да засегнат повече от 1 на 10 души) включват втрисане, висока температура, чувство на студ, гадене, повръщане, главоболие и променена чувствителност на кожата, като парене или изтръпване. Вашият лекар може да реши да намали скоростта на инфузия или да Ви даде допълнителни лекарства за предотвратяване появата на подобни реакции.

Списък на другите нежелани лекарствени реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|
| • болка в гърдите | • сънливост | • умора |
| • затруднено дишане | • учестен сърдечен ритъм | • зачервяване |
| • бледост | • коремна болка | • болка |
| • сърбеж | • болка в гърба | • стягане в гърлото |
| • необичайно отделяне на сълзи | • обрив | • замаяност |
| • чувство на отпадналост | • забавена сърдечна дейност | • сърцебиене |
| • шум в ушите | • летаргия | • намалена чувствителност към болка |
| • запушен нос | • синкоп | • чувство за парене |
| • диария | • кашлица | • свирене на гърдите |
| • зачервяване | • коремен дискомфорт | • обрив |
| • мускулни болки | • подпухване на лицето | • болка в крайниците |
| • повишено кръвно налягане | • болки в ставите | • възпаление на носа и гърлото |
| • внезапно подуване на лицето или гърлото | • понижено кръвно налягане | • горещи вълни |
| • подуване на крайниците | • гръден дискомфорт | • чувство за горещина |
| • световъртеж | • оток на лицето | • повишена температура |
| • стомашен дискомфорт | • обостряне на затруднено дишане | • намалена чувствителност в устата |
| • мускулни спазми | • напрежение в мускулите | • мускулно-скелетна скованост |

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- | | | |
|------------------------|---------------------|--|
| • тремор | • сърбеж в очите | • забавен сърдечен ритъм поради проводни нарушения |
| • зачервяване на очите | • подуване на ушите | • повишена чувствителност към болка |

- болка в ушите
- болка в гърлото
- учестено дишане
- обрив със сърбеж
- чувство на горещина и студ
- затруднено гълтане
- болка на мястото на вливане
- реакции на мястото на вливане
- затруднено дишане с хриптене
- секреция от носа
- киселини в стомаха
- кожен дискомфорт
- мускулно-скелетна болка
- хрема
- грипозно подобно заболяване
- общо неразположение
- запушване на горните дихателни пътища
- червен обрив
- промяна на цвета на кожата (на лилави петна)
- студени крайници
- съсиреци на мястото на инжектиране
- промяна на цвета на кожата
- подуване

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- ниски нива на кислород в кръвта
- тежко възпаление на кръвоносните съдове

При някои пациенти, които са започнали лечение с препоръчителната доза и чиято доза по-късно е намалена за продължителен период, по-често е съобщавано за някои симптоми на болестта на Фабри.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Fabrazyme

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след съкращението „Годен до“ или EXP, използвано за отбелязване на срока на годност. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони

Да се съхраняват в хладилник (2°C – 8°C).

Реконституирани и разредени продукти

Реконституираният разтвор не може да се съхранява и трябва да се разрежда веднага. Разреденият разтвор може да се съхранява до 24 часа при температура от 2°C–8°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Fabrazyme

- Активното вещество е агалсидаза бета, един флакон съдържа 5 mg. След реконституиране, всеки флакон съдържа 5 mg агалсидаза бета на ml.
- Другите съставки са:

- Манитол (E421)
- Натриев дихидроген фосфат монохидрат (E339)
- Динатриев фосфат хептахидрат (E339)

Как изглежда Fabrazyme и какво съдържа опаковката

Fabrazyme се доставя като бял до почти бял прах. След реконституиране той представлява бистра, безцветна течност без чужди частици. Реконституираният разтвор трябва допълнително да се разрежи.

Количество в една опаковка: 1, 5 или 10 флакона в картонена кутия. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ирландия.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за употреба - реконституиране, разреждане и приложение

Прахът за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се реконституира с вода за инжекции, разрежена с натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор и след това се прилага чрез интравенозна инфузия.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, условията и съхранението по време на употреба са задължение на потребителя. Реконституираният разтвор не може да се съхранява и трябва своевременно да се разрежи. Само разреженият разтвор може да се съхранява до 24 часа при 2°C - 8°C.

Използвайте асептична техника

1. Броят на флаконите, които трябва да бъдат реконституирани, трябва да се определи въз основа на индивидуалното телесно тегло на пациента и необходимите флакони трябва да се извадят от хладилника, за да могат да се затоплят до стайна температура (за приблизително 30 минути). Всеки флакон Fabrazyme е предназначен за еднократна употреба.

Реконституиране

2. Всеки флакон Fabrazyme 5 mg трябва да се реконституира с 1,1 ml вода за инжекции. Трябва да се избягва силно впръскване на водата за инжекции върху праха, за да не се допусне образуване на пяна. Това се постига като водата за инжекции се вкарва капкообразно вътре във флакона, а не директно върху лиофилизата. Всеки флакон трябва да се завърти и наклони леко. Флаконът не трябва да се обръща, върти или разклаща.
3. Реконституираният разтвор съдържа 5 mg агалсидаза бета в 1 ml и представлява бистър безцветен разтвор. pH на реконституирания разтвор е приблизително 7,0. Преди понататъшно разреждане, реконституираният разтвор във всеки флакон трябва да се провери визуално за наличие на неразтворени частици и промяна в цвета. Разтворът не трябва да се използва, ако се наблюдават видими частици или промяна в цвета на разтвора.

4. След реконституиране се препоръчва флаконите да се разреждат незабавно, за да се намали образуването на белтъчни частици с течение на времето.
5. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Разреждане

6. Препоръчва се, преди да се добави реконституираният обем Fabrazyme необходим за дозата на пациента, да се изтегли същият обем натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор от инфузионния сак.
7. Трябва да се премахне въздухът от инфузионния сак, за да се намали до минимум повърхността между течността и въздуха.
8. Трябва да се изтеглят бавно 1,0 ml (равняващи се на 5 mg) от реконституирания разтвор от всеки флакон до общия необходим за дозата на пациента обем. Не трябва да се използват игли с филтър и трябва да се избягва образуването на пяна.
9. Реконституираният разтвор трябва бавно да се инжектира директно в натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор (но не и в останало въздушно пространство) до получаване на крайната концентрация между 0,05 mg/ml и 0,7 mg/ml. Общият обем натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор (между 50 и 500 ml) трябва да се определи въз основа на индивидуалната доза. За дози по-ниски от 35 mg трябва да се използват минимум 50 ml, за дози от 35 до 70 mg трябва да се използват минимум 100 ml, за дози от 70 до 100 mg трябва да се използват минимум 250 ml и за дози по-големи от 100 mg трябва да се използват само 500 ml. Инфузионният сак трябва да се обръща внимателно или леко да се масажира, за да се смеси разреденият разтвор. Инфузионният сак не трябва да се разклаща или размесва прекомерно.

Приложение

10. Препоръчва се разреденият разтвор да се прилага през система с 0,2 µm филтър с ниска степен на свързване на протеините, за да се премахнат всички белтъчни частици, които няма да доведат до никаква загуба на активност на агалсидаза бета. Първоначалната скорост на i.v. инфузия не трябва да надвишава 0,25 mg/минута (15 mg/час). Скоростта на инфузия може да се забави в случай на реакции, свързани с инфузията.

След като толерантността на пациента е добре установена, скоростта на инфузия може да се увеличава на стъпки от 0,05 до 0,083 mg/min (стъпки от 3 до 5 mg/час), с всяка следваща инфузия. В клинични проучвания с класически пациенти, скоростта на инфузия е увеличавана на стъпки, за да достигне минимална продължителност от 2 часа. Това е постигнато след 8 първоначални инфузии при 0,25 mg/min (15 mg/час), без никакви нежелани реакции, свързани с инфузията (IARs), промяна в скоростта на инфузия или прекъсване на инфузията. По-нататъшно намаляване на времето за инфузия до 1,5 часа е разрешено за пациенти без нови IARs по време на последните 10 инфузии или докладвани сериозни нежелани реакции през последните 5 инфузии. Всяко увеличение на стъпката от 0,083 mg/min (~5 mg/час) е поддържана за 3 последователни инфузии, без никакви нови IARs, промяна в скоростта на инфузия или прекъсване на инфузията, преди последващо увеличаване на скоростта.

За пациенти с тегло < 30 kg максималната скорост на инфузия трябва да остане 0,25 mg/min (15 mg/час).