

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fabrazyme 35 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Fabrazyme 5 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fabrazyme 35 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de Fabrazyme conține o valoare nominală de agalzidază beta de 35 mg. După reconstituire cu 7,2 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare flacon de Fabrazyme conține agalzidază beta 5 mg/ml (35 mg/7 ml). Soluția reconstituită trebuie diluată ulterior (vezi pct. 6.6).

Fabrazyme 5 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de Fabrazyme conține o valoare nominală de agalzidază beta de 5 mg. După reconstituire cu 1,1 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare flacon de Fabrazyme conține agalzidază beta 5 mg/ml. Soluția reconstituită trebuie diluată ulterior (vezi pct. 6.6).

Agalzidaza beta este o formă recombinantă a α -galactozidazei A umane și este produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant, utilizând o cultură de celule de mamifer provenite din ovare de hamster chinezesc (COH). Secvența de aminoacizi a formei recombinante, ca și secvența de nucleotide care a codificat-o, sunt identice cu forma naturală a α -galactozidazei A.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Liofilizat sau pulbere de culoare albă sau aproape albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fabrazyme este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de α -galactozidază A).

Fabrazyme este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 8 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Fabrazyme trebuie supravegheat de un medic cu experiență în tratarea pacienților cu boală Fabry sau cu alte boli metabolice ereditare.

Doze

Doza recomandată de Fabrazyme este de 1 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Administrarea perfuziei de Fabrazyme la domiciliu poate fi avută în vedere în cazul pacienților care tolerează bine perfuziile. Decizia de a se permite administrarea perfuziei la domiciliu trebuie luată numai în urma unei evaluări și la recomandarea medicului curant. Pacienții care prezintă reacții adverse în timpul administrării perfuziei la domiciliu trebuie **să oprească imediat administrarea**

perfuziei și să solicite asistență medicală. Este posibil să fie necesar ca următoarele perfuzii să fie administrate în unități medicale. La domiciliu, doza și viteza de perfuzare trebuie să rămână constante; acestea nu trebuie modificate fără supravegherea personalului medical.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea Fabrazyme la pacienți cu vârsta peste 65 ani nu au fost stabilite și, în prezent, nu poate fi recomandată nicio schemă de doze pentru acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Fabrazyme la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 7 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, însă nu se poate face nicio recomandare privind dozele la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 7 ani. Nu sunt disponibile date la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 4 ani.

Nu este necesară ajustarea dozei la copii și adolescenți cu vârsta de 8-16 ani.

Pentru pacienții cu greutatea < 30 kg, viteza maximă de perfuzare trebuie să rămână la 0,25 mg/min (15 mg/oră).

Mod de administrare

Fabrazyme trebuie administrat numai sub formă de perfuzie intravenoasă (i.v.).

Viteza inițială de perfuzare i.v. nu trebuie să fie mai mare de 0,25 mg/minut (15 mg/oră). Viteza de perfuzare poate fi redusă în cazul unor reacții asociate perfuziei.

După ce toleranța pacientului este bine stabilită, viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de la 0,05 până la 0,083 mg/min (creșteri de la 3 până la 5 mg/oră) cu fiecare perfuzie ulterioară. În studiile clinice efectuate la pacienți cu fenotip clasic, viteza de perfuzare a fost crescută treptat, pentru a ajunge la o durată minimă de 2 ore. Acest lucru a fost obținut după 8 perfuzii inițiale cu viteza de perfuzare de 0,25 mg/min (15 mg/oră), fără RAP, modificarea vitezei de perfuzare sau întreruperea perfuziei. O scădere suplimentară a timpului de perfuzare la 1,5 ore a fost permisă pentru pacienții fără RAP noi în timpul ultimelor 10 perfuzii sau fără evenimente adverse grave raportate în timpul ultimelor 5 perfuzii. Fiecare creștere a vitezei de 0,083 mg/min (~5 mg/oră) a fost menținută timp de 3 perfuzii consecutive, fără RAP noi, modificarea vitezei de perfuzare sau întreruperea perfuziei, înainte de creșterea ulterioară a vitezei de perfuzare.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate care pune în pericol viața (reacție anafilactică) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Imunogenitate

Deoarece agalzidaza beta (r-hαGAL) este o proteină recombinantă, este de așteptat ca pacienții a căror activitate enzimatică reziduală este redusă sau inexistentă să dezvolte anticorpi IgG. Majoritatea pacienților au dezvoltat anticorpi IgG la r-hαGAL, în general în primele 3 luni de la prima perfuzie cu Fabrazyme. În timp, majoritatea pacienților seropozitivi participanți la studiile clinice au prezentat fie o tendință de scădere a titrului (pe baza unei scăderi a titrului ≥ 4 ori între valoarea maximă măsurată și ultima valoare măsurată) (40% din pacienți), fie au dezvoltat toleranță imunologică (absența anticorpilor detectabili a fost confirmată de două teste de radioimunoprecipitare (RIPA) consecutive) (14% din pacienți) sau au prezentat o valoare în platou (35% din pacienți).

Reacții asociate perfuziei

Pacienții cu anticorpi la r-hαGAL prezintă un risc crescut de a prezenta reacții asociate perfuziei (RAP), definite ca orice eveniment advers asociat, apărut în ziua perfuziei. Acești pacienți trebuie tratați cu precauție în cazul reluării administrării agalzidazei beta (vezi pct. 4.8). Titrul anticorpilor trebuie monitorizat periodic.

În studii clinice, șaiszeci și șapte la sută (67%) din pacienți au prezentat cel puțin o reacție asociată perfuziei (RAP) (vezi pct. 4.8). Frecvența RAP a scăzut în timp. Pacienții care au prezentat reacții asociate perfuziei ușoare sau moderate, atunci când au fost tratați cu agalzidaza beta în cadrul studiilor clinice, au continuat terapia după reducerea vitezei de perfuzare ($\sim 0,15$ mg/min; 10 mg/oră) și/sau tratamentul prealabil cu antihistaminice, paracetamol, ibuprofen și/sau corticosteroizi.

Hipersensibilitate

Ca în cazul oricărui medicament proteic cu administrare intravenoasă, sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic.

Un număr mic de pacienți au prezentat reacții sugestive de hipersensibilitate imediată (Tip I). Dacă apar reacții alergice severe sau de tip anafilactic, trebuie luată în considerare întreruperea imediată a administrării de Fabrazyme și trebuie inițiat un tratament corespunzător. Trebuie respectate standardele medicale în vigoare pentru tratamentul de urgență. Într-un studiu clinic, Fabrazyme reintrodus cu atenție, a fost readministrat tuturor celor 6 pacienți cu anticorpi IgE prezenți sau ale căror teste cutanate au fost pozitive la Fabrazyme. În acest studiu, inițierea readministrării s-a făcut cu o doză mică și viteză de perfuzare redusă ($1/2$ din doza terapeutică, la $1/25$ din viteza inițială standard recomandată). Odată ce pacientul tolerează perfuzia, doza poate fi crescută pentru a ajunge la doza terapeutică de 1 mg/kg, iar viteza de perfuzare poate fi ajustată prin creștere treptată, lentă, în funcție de toleranță.

Pacienți cu boală renală avansată

Efectul tratamentului cu Fabrazyme asupra rinichilor poate fi limitat la pacienții cu boală renală avansată.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile și nici studii *in vitro* privind metabolizarea. Din cauza metabolizării sale, este puțin probabil ca agalzidaza beta să interacționeze cu alte medicamente a căror metabolizare este mediată de citocromul P450.

Fabrazyme nu trebuie administrat în asociere cu clorochină, amiodaronă, benochină sau gentamicină, din cauza unui risc teoretic de inhibare a activității intracelulare a α -galactozidazei A.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate privind utilizarea agalzidazei beta la femeile gravide.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte privind toxicitatea asupra funcției de reproducere. Ca o măsură de precauție este de preferat să se evite utilizarea Fabrazyme în timpul sarcinii.

Alăptarea

Agalzidaza beta este excretată în laptele matern. Nu se cunoaște efectul agalzidazei beta asupra nou-născuților/sugarilor. Decizia privind întreruperea alăptării sau întreruperea/abținerea de la tratamentul cu Fabrazyme trebuie luată ținând seama de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua efectele potențiale ale Fabrazyme de afectare a fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fabrazyme poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în ziua în care se administrează Fabrazyme, deoarece pot apărea amețeli, somnolență, vertij și sincopă (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Deoarece agalzidaza beta (r-h α GAL) este o proteină recombinantă, este de așteptat ca pacienții a căror activitate enzimatică reziduală este redusă sau inexistentă să dezvolte anticorpi IgG. Pacienții cu anticorpi față de r-h α GAL prezintă un risc mai mare de apariție a reacțiilor adverse asociate perfuziei (RAP). La un număr mic de pacienți s-au raportat reacții sugestive pentru hipersensibilitate imediată (de tip I) (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse foarte frecvente au inclus frisoane, febră, senzație de frig, greață, vărsături, cefalee și parestezie. Șaizeci și șapte la sută (67%) din pacienți au prezentat cel puțin o reacție adversă asociată perfuziei. După punerea pe piață au fost raportate reacții anafilactoide.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice care au inclus în total un număr de 168 pacienți (154 bărbați și 14 femei), cărora li s-a administrat cel puțin o perfuzie de Fabrazyme în doza de 1 mg/kg, la interval de 2 săptămâni, timp de cel mult 5 ani, sunt enumerate în tabelul de mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$, frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$ și mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$). Apariția unei reacții adverse la un singur

pacient este definită ca mai puțin frecventă, din cauza numărului relativ mic de pacienți tratați. Reacțiile adverse raportate doar în perioada de după punerea pe piață sunt, de asemenea, incluse în tabelul de mai jos la categoria de frecvență „cu frecvență necunoscută” (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Majoritatea reacțiilor adverse au fost, în general, ușoare până la moderate ca severitate:

Incidența reacțiilor adverse asociate tratamentului cu Fabrazyme

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Cu frecvență necunoscută |
|---|-------------------------|--|--|---------------------------------|
| Infecții și infestări | --- | rinofaringită | rinită | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | --- | --- | --- | reacție anafilactoidă |
| Tulburări ale sistemului nervos | cefalee, parestezie | amețeli, somnolență, hipoestezie, senzație de arsură, letargie, sincopă | hiperestezie, tremor | --- |
| Tulburări oculare | --- | lăcrimare abundentă | prurit ocular, hiperemie oculară | --- |
| Tulburări acustice și vestibulare | --- | tinitus, vertij | edem auricular, otalgie | --- |
| Tulburări cardiace | --- | tahicardie, palpitații, bradicardie | bradicardie sinusală | --- |
| Tulburări vasculare | --- | hiperemie facială, hipertensiune arterială, paloare, hipotensiune arterială, bufeuri | extremități reci | --- |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | --- | dispnee, congestie nazală, constricție faringiană, wheezing, tuse, dispnee exacerbată | bronhospasm, durere faringo-laringiană, rinoree, tahipnee, congestia căilor respiratorii superioare | hipoxie |
| Tulburări gastro-intestinale | greață, vărsături | durere abdominală, durere în etajul abdominal superior, disconfort abdominal, disconfort gastric, hipoestezie orală, diaree | dispepsie, disfagie | --- |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | --- | prurit, urticarie, erupție cutanată tranzitorie, eritem, prurit generalizat, angioedem, edem facial, erupție cutanată maculo-papuloasă | livedo reticularis, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată pruriginoasă, modificarea culorii pielii, senzație de disconfort la nivelul pielii | vasculită leucocitoclastică |
| Tulburări musculo-scheletice | --- | dureri la nivelul extremităților, | dureri musculo-scheletice | --- |

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Cu frecvență necunoscută |
|---|-----------------------------------|---|---|---------------------------------|
| și ale țesutului conjunctiv | | mialgie, durere de spate, spasme musculare, artralgie, contractură musculară, rigiditate musculo-scheletică | | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | frisoane, febră, senzație de frig | fatigabilitate, disconfort toracic, senzație de căldură, edeme periferice, durere, astenie, dureri toracice, edem facial, hipertermie | senzație de frig și de căldură, afecțiune asemănătoare gripei, durere la locul de perfuzare, reacție la locul de perfuzare, tromboză la locul de perfuzare, senzație generală de rău, edeme | --- |
| Investigații diagnostice | | | | scădere a saturației în oxigen |

În acest tabel, o frecvență $\geq 1\%$ se definește ca reacții adverse care apar la 2 sau mai mulți pacienți. Terminologia reacțiilor adverse are la bază Dicționarul Medical pentru activități de reglementare (Dicționarul MedDRA).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei au fost de cele mai multe ori febră și frisoane. Simptomele suplimentare au inclus dispnee ușoară sau moderată, hipoxie (scădere a saturației în oxigen), constricție faringiană, disconfort toracic, hiperemie facială, prurit, urticarie, edem facial, angioedem, rinită, bronhospasm, tahipnee, wheezing, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, tahicardie, palpitații, dureri abdominale, greață, vărsături, dureri asociate perfuziei, inclusiv dureri la nivelul extremităților, mialgie și cefalee.

Reacțiile asociate perfuziei au fost tratate prin reducerea vitezei de perfuzare asociată cu administrarea de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, antihistaminice și/sau corticosteroizi. Șaizeci și șapte la sută (67%) din pacienți au prezentat cel puțin o reacție asociată perfuziei. Frecvența acestor reacții s-a redus în timp. Majoritatea acestor reacții pot fi atribuite formării de anticorpi IgG și/sau activării complementului. La un număr limitat de pacienți, au fost detectați anticorpi IgE (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Informații limitate din studii clinice sugerează că profilul de siguranță al tratamentului cu Fabrazyme la pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 5 și 7 ani, la care s-a administrat tratament fie cu 0,5 mg/kg la interval de 2 săptămâni, fie cu 1,0 mg/kg la interval de 4 săptămâni este similar cu profilul de siguranță la pacienții (cu vârsta peste 7 ani) tratați cu 1,0 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, s-au administrat doze de până la 3 mg/kg.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, enzime, codul ATC: A16AB04

Boala Fabry

Boala Fabry este o afecțiune ereditară heterogenă și multisistemică, cu evoluție progresivă, care afectează atât bărbații, cât și femeile. Aceasta se caracterizează prin deficiența de α -galactozidază A. Activitatea redusă sau absentă a α -galactozidazei A duce la prezența unor concentrații plasmatice crescute ale GL-3 și forme sale asociate, solubile, lyso-GL-3, și la acumularea de GL-3 în lizozomii multor tipuri de celule, inclusiv ai celulelor endoteliale și parenchimotoase, conducând în cele din urmă la deteriorări clinice potențial letale, ca urmare a complicațiilor renale, cardiace și cerebrovasculare.

Mecanism de acțiune

Scopul terapiei de substituție enzimatică este de a restabili un nivel al activității enzimatică suficient pentru a elimina substratul acumulat în țesuturile organelor; astfel prevenind, stabilizând sau inversând declinul progresiv al funcției acestor organe, înainte de a se produce leziuni ireversibile.

După perfuzia intravenoasă, agalidaza beta este rapid eliminată din circulație și preluată în lizozomi de celulele parenchimotoase și endoteliale vasculare, posibil prin receptori de manoză-6-fosfat, manoză și asialoglicoproteine.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Fabrazyme au fost evaluate în cadrul a două studii efectuate la copii, al unui studiu de stabilire a dozei, a două studii dublu-orb, controlate cu placebo, și al unui studiu de extensie, deschis, efectuat atât la bărbați, cât și la femei, și pe baza publicațiilor științifice.

În studiul de stabilirea dozei, s-au evaluat efectele dozelor de 0,3, 1,0 și 3,0 mg/kg, administrate o dată la interval de 2 săptămâni și de 1,0 și 3,0 mg/kg, administrate o dată la interval de 2 zile. S-a observat o reducere a cantității de GL-3 la nivel renal, cardiac, cutanat și plasmatic în cazul tuturor dozelor. GL-3 din plasmă s-a eliminat într-un mod dependent de doză, dar a fost mai puțin constantă la doza de 0,3 mg/kg. În plus, reacțiile asociate perfuziei au fost dependente de doză.

În primul studiu clinic controlat cu placebo efectuat la 58 de pacienți cu boala Fabry cu fenotip clasic (56 de bărbați și 2 femei), Fabrazyme a fost eficace în eliminarea GL-3 din endoteliul vascular al rinichiului după 20 de săptămâni de tratament. Acest clearance s-a obținut la 69% (20/29) din pacienții tratați cu Fabrazyme, dar la niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo ($p < 0,001$). Acest rezultat a fost susținut și de o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a incluziilor de GL-3 de la nivel renal, cardiac și cutanat, evaluate global, cât și individual, la nivel de organ, la pacienții tratați cu agalidază beta, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo ($p < 0,001$). Clearance-ul susținut al GL-3 din endoteliul vascular al rinichiului în cadrul tratamentului cu agalidază beta a fost demonstrat suplimentar în extensia acestui studiu, cu tratament deschis. Acesta a fost obținut la 47 din cei 49 pacienți (96%) cu informații disponibile în luna 6 și la 8 din cei 8 pacienți (100%) cu informații disponibile la sfârșitul studiului (până la un total de 5 ani de tratament). Clearance-ul GL-3 a fost, de asemenea, obținut și în alte câteva tipuri de celule ale

rinichiului. Concentrațiile plasmatice de GL-3 s-au normalizat rapid sub tratament și au rămas normale pe parcursul celor 5 ani.

Funcția renală, măsurată prin rata de filtrare glomerulară și creatinina serică, precum și prin proteinurie, a rămas stabilă la majoritatea pacienților. Efectul tratamentului cu Fabrazyme asupra funcției renale a fost însă limitat la unii pacienți cu boală renală avansată.

Cu toate că nu s-a efectuat un studiu specific pentru evaluarea efectului asupra semnelor și simptomelor neurologice, rezultatele au indicat, de asemenea, că pacienții pot beneficia de ameliorarea durerii și îmbunătățirea calității vieții, ca urmare a terapiei de substituție enzimatică.

Un alt studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 82 de pacienți cu boala Fabry cu fenotip clasic (72 de bărbați și 10 femei) a fost efectuat pentru a determina dacă Fabrazyme scade frecvența de apariție a bolilor renale, cardiace sau cerebrovasculare sau a deceselor. Frecvența evenimentelor clinice a fost substanțial mai mică la pacienții tratați cu Fabrazyme, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (reducere a riscului = 53% populație în intenție de tratament ($p = 0,0577$); reducere a riscului = 61% populație per-protocol ($p = 0,0341$)). Acest rezultat a fost consecvent pentru manifestările renale, cardiace și cerebrovasculare.

Două studii observaționale mari au urmărit un grup de pacienți ($n=89$ până la 105) care, fie au fost menținuți la doza standard de Fabrazyme (1,0 mg/kg administrată la interval de 2 săptămâni), fie au fost repartizați în grupul la care s-a administrat o doză scăzută de Fabrazyme (0,3 - 0,5 mg/kg la interval de 2 săptămâni), urmată de trecerea la agalsidază alfa (0,2 mg/kg la interval de 2 săptămâni) sau care au fost trecuți direct la agalsidază alfa (0,2 mg/kg la interval de 2 săptămâni). Din cauza design-ului de tip observațional, multi-centric, al acestor studii efectuate în context clinic real, există factori de confuzie care afectează interpretarea rezultatelor, inclusiv selectarea pacienților și repartizarea lor în grupurile de tratament și a parametrilor disponibili la nivelul centrelor, de-a lungul timpului. Din cauza rarității bolii Fabry, populațiile studiilor observaționale s-au suprapus, iar grupurile de tratament din respectivele studii au fost mici. În plus, cei mai mulți pacienți cu boală mai severă, în special bărbații, au rămas la doza standard de Fabrazyme, în timp ce o schimbare a tratamentului s-a efectuat mai frecvent la pacienții cu boală mai puțin severă și la femei. Prin urmare, comparațiile între grupuri trebuie interpretate cu prudență.

Grupul cu doză standard de Fabrazyme nu a prezentat modificări semnificative ale funcției cardiace, renale sau neurologice sau ale simptomelor asociate bolii Fabry. În mod similar, nu au fost observate modificări semnificative ale funcției cardiace sau neurologice la pacienții din grupul la care a fost redusă doza de Fabrazyme. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu o doză mai mică, s-a observat deteriorarea parametrilor renali ($p<0,05$), măsurată prin rata estimată de filtrare glomerulară (RFG_e). Scăderile anuale ale RFG_e au fost atenuate la pacienții care au revenit la doza standard de Fabrazyme. Aceste rezultate sunt concordante cu dovezile obținute de la pacienții din registrul *Canadian Fabry Disease Initiative Registry* urmăriți până la 10 ani.

În studiile observaționale, s-a observat o creștere a prezenței simptomelor asociate bolii Fabry (de exemplu, durere gastrointestinală, diaree), la pacienții cărora li s-a scăzut doza de agalsidază beta.

De asemenea, după punerea pe piață, experiența s-a obținut la pacienții la care s-a inițiat tratamentul cu Fabrazyme cu o doză de 1 mg/kg, administrată la interval de 2 săptămâni, și la care s-a administrat ulterior o doză mai mică, pentru o perioadă mai lungă de timp. La unii dintre acești pacienți, s-a raportat în mod spontan o creștere a apariției unora dintre următoarele simptome: durere, parestezie și diaree, precum și manifestări cardiace, ale sistemului nervos central și renale. Aceste simptome raportate mimează evoluția naturală a bolii Fabry.

Într-o analiză efectuată în Registrul Fabry, ratele de incidență (interval de încredere 95%) ale primului eveniment clinic sever la pacienții de sex masculin cu forma clasică, cărora li s-a administrat Fabrazyme, care au avut un titru susținut de anticorpi IgG împotriva agalsidazei beta, au fost de 43,98 (18,99, 86,66), 48,60 (32,03, 70,70) și 56,07 (30,65, 94,07) la 1000 pacient-ani în grupurile cu titruri

maxime mici, medii sau, respectiv, mari. Aceste diferențe observate nu au fost semnificative din punct de vedere statistic.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu deschis, efectuat la copii și adolescenți, șaisprezece pacienți cu boala Fabry (cu vârsta cuprinsă între 8 și 16 ani; 14 de sex masculin, 2 de sex feminin) au fost tratați timp de un an cu 1,0 mg/kg la interval de 2 săptămâni. S-a măsurat clearance-ul GL-3 din endoteliul vascular de la nivelul straturilor superficiale ale pielii la toți pacienții care aveau acumulări de GL-3 la momentul inițial. Cele două paciente au avut acumulări absente sau minime de GL-3 în endoteliul vascular de la nivelul straturilor superficiale ale pielii, la momentul inițial, ceea ce face ca această concluzie să fie valabilă doar pentru pacienții de sex masculin.

În cadrul unui studiu suplimentar, deschis și desfășurat pe o durată de 5 ani la copii și adolescenți, 31 pacienți de sex masculin cu vârsta între 5 și 18 ani au fost randomizați înainte de debutul manifestărilor clinice care au interesat organele majore și li s-au administrat două scheme de tratament cu doze mai mici de agalzidază beta, 0,5 mg/kg la interval de 2 săptămâni sau 1,0 mg/kg la interval de 4 săptămâni. Rezultatele au fost similare în cele două grupe de tratament. Scorurile GL-3 din endoteliul capilar de la nivelul straturilor superficiale ale pielii au fost reduse la zero sau menținute la zero în toate punctele de timp ulterioare momentului inițial, pe parcursul tratamentului, la 19/27 pacienți care au finalizat studiul, în absența unei creșteri a dozei. La o subcategorie de 6 pacienți au fost efectuate două biopsii renale, la momentul inițial și la 5 ani: la toți pacienții, scorurile GL-3 din endoteliul vascular al capilarelor renale au fost reduse la zero, însă au fost observate efecte înalt variabile la nivelul podocitului GL-3, cu o reducere la 3 pacienți. Zece (10) pacienți au întrunit criteriile privind creșterea dozei conform protocolului de studiu, iar doi (2) pacienți au prezentat o creștere a dozei până la doza recomandată, de 1,0 mg/kg administrată la interval de 2 săptămâni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă de agalzidază beta la adulți, în doze de 0,3 mg, 1 mg și 3 mg/kg, valorile ASC au crescut mai mult decât proporțional cu doza, din cauza scăderii clearance-ului, ceea ce indică o saturație a clearance-ului. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a depins de doză și a variat între 45 și 100 minute.

După administrarea intravenoasă de agalzidază beta la adulți, cu un timp de perfuzie de aproximativ 300 minute și în doză de 1 mg/kg, administrată la interval de 2 săptămâni, valorile medii ale concentrației plasmatice C_{max} au variat între 2000 și 3500 ng/ml, în timp ce ASC_{inf} a variat între 370 și 780 $\mu g \cdot min/ml$. Vss (volumul de distribuție la starea de echilibru) s-a situat între 8,3 și 40,8 l, clearance-ul plasmatic între 119 și 345 ml/min, iar media timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare între 80 și 120 minute.

Agalzidaza beta este o proteină și se anticipează să fie metabolizată prin hidroliză peptidică. În consecință, nu se așteaptă ca insuficiența hepatică să afecteze farmacocinetica agalzidazei beta în mod semnificativ din punct de vedere clinic. Eliminarea renală a agalzidazei beta este considerată o cale minoră de eliminare.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica Fabrazyme a fost, de asemenea, evaluată în cadrul a două studii desfășurate la copii și adolescenți. În cadrul unuia dintre aceste studii, 15 pacienți copii și adolescenți cu date farmacocinetice disponibile (având vârsta cuprinsă între 8,5 și 16 ani și greutatea între 27,1 și 64,9 kg) au fost tratați cu 1,0 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Clearance-ul agalidazei beta nu a fost influențat de greutate la această grupă de pacienți. CL inițial a fost de 77 ml/min, cu un volum de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) de 2,6 l; timpul de înjumătățire plasmatică a fost de 55 minute. După seroconversia IgG, clearance-ul s-a redus la 35 ml/min, V_{ss} a crescut la 5,4 l și timpul de înjumătățire a crescut la 240 minute. Efectul evident al acestor modificări după seroconversie a fost o creștere de 2 până la 3 ori a expunerii, bazată pe ASC și C_{max} . La pacienții cu o expunere crescută după seroconversie, nu s-au observat probleme neprevăzute privind siguranța.

În cadrul unui alt studiu, efectuat la 30 pacienți copii și adolescenți cu date farmacocinetice disponibile, având vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani, tratați cu două scheme de tratament cu doze mai mici, de 0,5 mg/kg la interval de 2 săptămâni și 1,0 mg/kg la interval de 4 săptămâni, valoarea medie a CL a fost 4,6 și respectiv 2,3 ml/min/kg, valoarea medie a V_{ss} a fost 0,27 și respectiv 0,22 l/kg, iar valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost 88 și respectiv 107 minute. După seroconversia IgG, nu s-a constatat nicio modificare aparentă a CL (+24% și respectiv +6%), deși valoarea V_{ss} a fost de 1,8 și 2,2 ori mai mare, efectul evident fiind o reducere ușoară a C_{max} (de până la 34% și respectiv -11%) și nicio modificare a AUC (-19% și respectiv -6%).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea la doză unică, toxicitatea după doze repetate și toxicitatea embrionară/fetală. Nu s-au efectuat studii cu privire la alte stadii ale dezvoltării. Nu se estimează un potențial genotoxic și carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat (E339)

Fosfat disodic heptahidrat (E339)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente în aceeași perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Soluția reconstituită și soluția diluată

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de păstrare ale medicamentului până la utilizare revine utilizatorului. Soluția reconstituită nu poate fi păstrată și trebuie diluată prompt; doar soluția diluată poate fi păstrată timp de maxim 24 ore, la temperaturi cuprinse între 2°C-8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fabrazyme 35 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fabrazyme 35 mg este furnizat în flacoane din sticlă incoloră tip I a 20 ml. Sistemul de închidere constă dintr-un dop din cauciuc butilic siliconat și un sigiliu din aluminiu cu un capac flip-off din plastic.

Mărimi de ambalaj: 1, 5 și 10 flacoane per cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Fabrazyme 5 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fabrazyme 5 mg este furnizat în flacoane din sticlă incoloră tip I a 5 ml. Sistemul de închidere constă dintr-un dop din cauciuc butilic siliconat și un sigiliu din aluminiu cu un capac flip-off din plastic.

Mărimi de ambalaj: 1, 5 și 10 flacoane per cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pulberea pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile, diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% și apoi administrată în perfuzie intravenoasă. Trebuie utilizată o tehnică aseptică.

Trebuie determinat numărul de flacoane din care trebuie reconstituită soluția, în funcție de greutatea fiecărui pacient, și trebuie scoase din frigider flacoanele necesare, pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei (în aproximativ 30 minute). Fiecare flacon de Fabrazyme este destinat numai unei singure utilizări.

Reconstituire

Fabrazyme 35 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de Fabrazyme 35 mg trebuie reconstituit cu 7,2 ml apă pentru preparate injectabile. Trebuie evitate impactul puternic al apei pentru preparate injectabile cu pulberea și formarea spumei. Aceasta se realizează prin adăugare lentă a apei pentru preparate injectabile, prin picurare pe peretele flaconului și nu direct pe liofilizat. Fiecare flacon trebuie rotit și înclinat ușor. Flaconul nu trebuie răsturnat, învârtit sau agitat.

Fabrazyme 5 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de Fabrazyme 5 mg trebuie reconstituit cu 1,1 ml apă pentru preparate injectabile. Trebuie evitate impactul puternic al apei pentru preparate injectabile cu pulberea și formarea spumei. Aceasta se realizează prin adăugare lentă a apei pentru preparate injectabile, prin picurare pe peretele flaconului și nu direct pe liofilizat. Fiecare flacon trebuie rotit și înclinat ușor. Flaconul nu trebuie răsturnat, învârtit sau agitat.

Soluția reconstituită conține agalzidază beta 5 mg pe ml și este o soluție incoloră, limpede. pH-ul soluției reconstituite este de aproximativ 7,0. Înainte de a dilua ulterior, trebuie inspectată vizual soluția reconstituită din fiecare flacon, pentru a observa dacă există particule și modificări de culoare. Soluția nu trebuie utilizată dacă prezintă particule sau modificări de culoare.

După reconstituire, se recomandă diluarea promptă a soluției din flacoane, pentru a reduce la minimum riscul formării particulelor proteice în timp.

Diluare

Fabrazyme 35 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Înainte de adăugarea volumului de soluție reconstituită de Fabrazyme corespunzător dozei necesare pentru pacient, se recomandă extragerea unui volum egal de soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% din punga de perfuzie.

Trebuie eliminat aerul din interiorul pungii de perfuzie, pentru a reduce la minimum interfața aer/lichid.

Trebuie extrași lent, din fiecare flacon, 7,0 ml (echivalent cu 35 mg) de soluție reconstituită până obțineți volumul total, corespunzător dozei necesare pentru pacient. Nu trebuie utilizate ace cu filtru și trebuie evitată formarea spumei.

Soluția reconstituită trebuie injectată lent direct în soluția injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (nu într-un spațiu cu aer rămas), până la o concentrație finală între 0,05 mg/ml și 0,7 mg/ml. Trebuie determinat volumul total de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% (între 50 și 500 ml) în funcție de doza individuală. Pentru doze mai mici de 35 mg trebuie utilizate minim 50 ml, pentru doze de 35 până la 70 mg, trebuie utilizate minim 100 ml, pentru doze de 70 până la 100 mg, trebuie utilizate minim 250 ml și pentru doze mai mari de 100 mg trebuie utilizate numai 500 ml. Punga de perfuzie trebuie răsturnată blând sau masată ușor pentru a amesteca soluția diluată. Punga de perfuzie nu trebuie scuturată sau agitată în mod excesiv.

Fabrazyme 5 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Înainte de adăugarea volumului de soluție reconstituită de Fabrazyme corespunzător dozei necesare pentru pacient, se recomandă extragerea unui volum egal de soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% din punga de perfuzie.

Trebuie eliminat aerul din interiorul pungii de perfuzie, pentru a reduce la minimum interfața aer/lichid.

Trebuie extras lent, din fiecare flacon, 1,0 ml (egal cu 5 mg) de soluție reconstituită până obțineți volumul total corespunzător dozei necesare pentru pacient. Nu trebuie utilizate ace cu filtru și trebuie evitată formarea spumei.

Soluția reconstituită trebuie injectată lent direct în soluția injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (nu într-un spațiu cu aer rămas), până la o concentrație finală cuprinsă între 0,05 mg/ml și 0,7 mg/ml. Trebuie determinat volumul total de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% (între 50 și 500 ml) în funcție de doza individuală. Pentru doze mai mici de 35 mg trebuie utilizate minim 50 ml, pentru doze de 35 până la 70 mg trebuie utilizate minim 100 ml, pentru doze de 70 până la 100 mg trebuie utilizate minim 250 ml și pentru doze mai mari de 100 mg trebuie utilizate numai 500 ml. Punga de perfuzie trebuie răsturnată blând sau masată ușor pentru a amesteca soluția diluată. Punga de perfuzie nu trebuie scuturată sau agitată în mod excesiv.

Administrare

Se recomandă administrarea soluției diluate prin intermediul unei linii de perfuzie cu filtru de 0,2 μm și capacitate redusă de legare a proteinelor, pentru a îndepărta orice particule proteice, fără a se pierde nimic din activitatea agalzdazei beta. Viteza inițială de perfuzare i.v. nu trebuie să fie mai mare de 0,25 mg/minut (15 mg/oră). Viteza de perfuzare poate fi redusă în cazul unor reacții asociate perfuziei.

După ce toleranța pacientului este bine stabilită, viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de la 0,05 până la 0,083 mg/min (creșteri de la 3 până la 5 mg/oră) cu fiecare perfuzie ulterioară. În studiile clinice efectuate la pacienți cu fenotip clasic, viteza de perfuzare a fost crescută treptat, pentru a

ajunge la o durată minimă de 2 ore. Acest lucru a fost obținut după 8 perfuzii inițiale cu viteza de perfuzare de 0,25 mg/min (15 mg/oră), fără RAP, modificarea vitezei de perfuzare sau întreruperea perfuziei. O scădere suplimentară a timpului de perfuzie la 1,5 ore a fost permisă pentru pacienții fără RAP noi în timpul ultimelor 10 perfuzii sau fără evenimente adverse grave raportate în timpul ultimelor 5 perfuzii. Fiecare creștere a vitezei de 0,083 mg/min (~5 mg/oră) a fost menținută timp de 3 perfuzii consecutive, fără RAP noi, modificarea vitezei de perfuzare sau întreruperea perfuziei, înainte de creșterea ulterioară a vitezei de perfuzare.

Pentru pacienții cu greutatea < 30 kg, viteza maximă de perfuzare trebuie să rămână la 0,25 mg/min (15 mg/oră).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/188/001

EU/1/01/188/002

EU/1/01/188/003

EU/1/01/188/004

EU/1/01/188/005

EU/1/01/188/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 august 2001

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 iulie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

Genzyme Corporation
8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue
Framingham
MA 01701
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte ca Fabrazyme să fie utilizat la domiciliul pacientului, în fiecare stat membru, DAPP trebuie să convină împreună cu Autoritatea Națională Competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv asupra modalităților de distribuire și asupra oricăror alte aspecte ale programului.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care Fabrazyme este comercializat, va fi furnizat tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății (PDS) care se estimează că vor prescrie Fabrazyme, următorul pachet educațional, care include ghidurile pentru PDS și pentru pacient/persoana care îngrijește pacientul.

Material educațional pentru PDS:

Materialele educaționale pentru PDS includ următoarele elemente:

- Ghidul pentru PDS
- Rezumatul caracteristicilor produsului

Ghidul pentru PDS:

Pentru a reduce la minimum riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilizare și riscul de producere a erorilor de medicație în cazul administrării perfuziei la domiciliul pacientului, ghidul pentru PDS conține următoarele informații cheie privind siguranța, pentru a sprijini PDS (care prescriu și/sau administrează Fabrazyme) în demersul de gestionare a pacienților cărora li se administrează Fabrazyme la domiciliu:

Informații pentru PDS care prescriu FABRAZYME:

- Informații privind riscul de erori de medicație posibil asociate cu utilizarea Fabrazyme la domiciliul pacientului,
- Criterii de stabilire a eligibilității pacienților pentru perfuzia la domiciliu,
- Utilizarea unui jurnal,
- Informații privind necesitatea de a înmâna materialul pentru pacient tuturor pacienților cărora li se administrează perfuzia cu Fabrazyme la domiciliu.

Informații pentru PDS care administrează FABRAZYME:

- Informații privind riscul de erori de medicație posibil asociate cu utilizarea Fabrazyme la domiciliul pacientului, acordându-se o atenție specială acțiunilor necesare pentru prevenirea erorilor de medicație care se pot produce la domiciliul pacientului,
- Informații privind riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate, inclusiv semnele și simptomele de hipersensibilitate și acțiunile recomandate în cazul apariției simptomelor
- Utilizarea unui jurnal,
- Informații privind pregătirea și administrarea perfuziei cu Fabrazyme,
- Instruire privind pregătirea și administrarea perfuziei cu Fabrazyme (pentru pacienții care își auto-administrează medicamentul),
- Informații privind necesitatea de a înmâna materialul pentru pacient tuturor pacienților cărora li se administrează perfuzia cu Fabrazyme la domiciliu.

Materialul educațional pentru pacient:

Materialele educaționale pentru pacienți includ următoarele elemente:

- Ghidul pentru pacient
- Prospectul cu informații pentru pacient.

Ghidul pentru pacient:

Ghidul pentru pacient conține următoarele elemente:

- Informații privind riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate, inclusiv semnele și simptomele de hipersensibilitate și acțiunile recomandate în cazul apariției simptomelor,
- Utilizarea unui jurnal,
- Instrucțiuni clare, pas cu pas, privind reconstituirea și administrarea medicamentului (aplicabile doar pacienților care își auto-administrează medicamentul).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (1 FLACON, 5 FLACOANE, 10 FLACOANE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fabrazyme 35 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
agalzidază beta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de Fabrazyme conține agalzidază beta 35 mg valoare nominală. După reconstituire cu 7,2 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare flacon de Fabrazyme conține agalzidază beta 5 mg/ml (35 mg/7 ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

manitol (E421)
dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat (E339)
fosfat disodic heptahidrat (E339)
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
5 flacoane cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
10 flacoane cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură administrare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/188/001 1 flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
EU/1/01/188/002 5 flacoane cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
EU/1/01/188/003 10 flacoane cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Fabrazyme 35 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

| |
|---|
| 18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE |
|---|

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Fabrazyme 35 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
agalzidază beta
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE, 1 FLACON, 5 FLACOANE, 10 FLACOANE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fabrazyme 5 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
agalzidază beta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de Fabrazyme conține agalzidază beta 5 mg valoare nominală. După reconstituire cu 1,1 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare flacon de Fabrazyme conține agalzidază beta 5 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

manitol (E421)
dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat (E339)
fosfat disodic heptahidrat (E339)
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
5 flacoane cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
10 flacoane cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură administrare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Fabrazyme 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

| |
|---|
| 18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE |
|---|

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Fabrazyme 5 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
agalzidază beta
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Fabrazyme 35 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă agalzidază beta

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Fabrazyme și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fabrazyme
3. Cum să utilizați Fabrazyme
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Fabrazyme
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Fabrazyme și pentru ce se utilizează

Fabrazyme conține substanța activă agalzidază beta și este utilizat ca terapie de substituție enzimatică în boala Fabry, boală în care activitatea enzimei α -galactozidază A este absentă sau mai scăzută decât normal. Dacă suferiți de boala Fabry, o substanță lipidică, numită globotriaolceramidă (GL-3), nu este eliminată din celulele organismului dumneavoastră și începe să se acumuleze în pereții vaselor sanguine ale organelor.

Fabrazyme este indicat pentru utilizarea ca terapie de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry.

Fabrazyme este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 8 ani și peste.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fabrazyme

Nu utilizați Fabrazyme

- dacă sunteți alergic la agalzidază beta sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Fabrazyme, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă sunteți tratat cu Fabrazyme, puteți prezenta reacții asociate perfuziei. O reacție asociată perfuziei este orice reacție adversă care apare pe durata perfuziei sau până la sfârșitul zilei în care a fost administrată perfuzia (vezi pct. 4). Dacă faceți o astfel de reacție, trebuie **să îi spuneți imediat medicului dumneavoastră**. Este posibil să fie nevoie să vi se administreze suplimentar medicamente pentru prevenirea apariției unor astfel de reacții.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 4 ani. Riscurile și beneficiile Fabrazyme la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 7 ani nu au fost încă stabilite și, de aceea, nu poate fi recomandată nicio doză la această grupă de vârstă.

Fabrazyme împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente care conțin clorochină, amiodaronă, benochină sau gentamicină. Există un risc teoretic de scădere a activității agalidazei beta.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Există o experiență limitată cu privire la utilizarea Fabrazyme la femeile gravide. Ca o măsură de precauție este de preferat să se evite utilizarea Fabrazyme în timpul sarcinii. Fabrazyme trece în laptele matern. Discutați cu medicul dumneavoastră despre riscurile și beneficiile alăptării în comparație cu riscurile și beneficiile continuării tratamentului cu Fabrazyme. Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea efectelor utilizării Fabrazyme asupra fertilității.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă prezentați amețeli, somnolență, vertij sau leșin în timpul sau la scurt timp după administrarea Fabrazyme (vezi pct. 4). Adresați-vă mai întâi medicului dumneavoastră.

Fabrazyme conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Fabrazyme

Fabrazyme se administrează picătură cu picătură printr-un cateter introdus în venă (prin perfuzie intravenoasă). Medicamentul se prezintă sub formă de pulbere care va fi amestecată cu apă pentru preparate injectabile înainte de administrare (vezi informațiile pentru profesioniștii din domeniul sănătății, de la sfârșitul acestui prospect).

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Fabrazyme se administrează doar sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolii Fabry. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda tratamentul la domiciliu dacă îndepliniți anumite criterii. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă doriți să efectuați tratamentul la domiciliu.

Doza de Fabrazyme recomandată pentru adulți este de 1 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni. Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții cu boală de rinichi.

Utilizarea la copii și adolescenți

Doza de Fabrazyme recomandată pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 8 și 16 ani este de 1 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni. Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții cu boală de rinichi.

Dacă utilizați mai mult Fabrazyme decât trebuie

Dozele de până la 3 mg/kg s-au dovedit sigure.

Dacă uitați să utilizați Fabrazyme

Dacă s-a omis administrarea unei perfuzii cu Fabrazyme, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În studiile clinice, reacțiile adverse au apărut, în principal, în timp ce pacienților li se administra medicamentul sau la scurt timp după aceasta („reacții asociate perfuziei”). În cazul unor pacienți, s-au raportat reacții alergice severe, care au pus în pericol viața („reacții anafilactoidice”). Dacă prezentați orice reacție adversă gravă, trebuie **să vă adresați imediat medicului dumneavoastră**.

Simptomele foarte frecvente (care pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) includ frisoane, febră, senzație de frig, greață, vărsături, dureri de cap și senzații neobișnuite la nivelul pielii, cum sunt senzațiile de arsură sau furnicături. Medicul dumneavoastră poate să decidă să scadă viteza de perfuzare sau să vă administreze și alte medicamente, pentru a preveni apariția unor astfel de reacții.

Lista celorlalte reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- | | | |
|--------------------------------------|---|--|
| • dureri în piept | • somnolență | • oboseală |
| • dificultate în respirație | • creștere a frecvenței bătăilor inimii | • înroșire trecătoare a feței |
| • paloare | • dureri abdominale | • durere |
| • mâncărime | • dureri de spate | • senzație de constricție la nivelul gâtului |
| • secreție anormală de lacrimi | • erupții trecătoare pe piele | • amețeli |
| • senzație de slăbiciune | • scădere a frecvenței bătăilor inimii | • palpitații |
| • zgomote în urechi | • letargie | • scădere a sensibilității la durere |
| • nas înfundat | • leșin | • senzație de arsură |
| • diaree | • tuse | • respirație șuierătoare |
| • roșeață | • disconfort abdominal | • urticarie |
| • durere musculară | • umflare a feței | • durere la nivelul extremităților |
| • creștere a tensiunii arteriale | • durere a articulațiilor | • rinofaringită |
| • umflare bruscă a feței sau gâtului | • scădere a tensiunii arteriale | • bufeuri |
| • edem la nivelul extremităților | • disconfort toracic | • senzație de căldură |
| • vertij | • edem al feței | • temperatură crescută |
| • disconfort gastric | • dificultate accentuată în respirație | • sensibilitate scăzută la nivelul gurii |
| • spasme musculare | • contractură musculară | • rigiditate musculo-scheletică |

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- | | | |
|---------------|--------------------------------|--|
| • tremurături | • mâncărime la nivelul ochilor | • scădere a frecvenței bătăilor inimii din cauza tulburărilor de conducere |
| • ochi roșii | • umflare a urechilor | • creștere a sensibilității la durere |

- durere la nivelul urechilor
- durere în gât
- respirație rapidă
- erupții pe piele însoțite de mâncărime
- senzații de căldură și frig
- dificultate la înghițire
- durere la locul perfuziei
- reacție la locul perfuziei
- bronhospasm
- secreții nazale
- senzație de arsură în capul pieptului
- senzație de disconfort la nivelul pielii
- durere musculo-scheletică
- rinită
- boală asemănătoare gripei
- stare generală de rău
- congestie a căilor respiratorii superioare
- erupții de culoare roșie pe piele
- modificare a culorii pielii (cu pete de culoare violet)
- extremități reci
- coagulare a sângelui la locul injectiei
- modificare a culorii pielii
- edeme

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- valori mici ale concentrației oxigenului din sânge
- inflamație gravă a vaselor de sânge

La anumiți pacienți tratați inițial cu doză recomandată și a căror doză a fost redusă ulterior pentru o perioadă lungă de timp, anumite simptome ale bolii Fabry au fost raportate mai frecvent.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Fabrazyme

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoane nedeschise

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Soluția reconstituită și soluția diluată

Soluția reconstituită nu poate fi păstrată și trebuie diluată prompt. Soluția diluată poate fi păstrată timp de maxim 24 ore, la temperaturi cuprinse între 2°C - 8°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Fabrazyme

- Substanța activă este agalzidază beta; un flacon conține 35 mg. După reconstituire, fiecare flacon conține agalzidază beta 5 mg per ml.
- Celelalte componente sunt:
 - Manitol (E421)

- Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat (E339)
- Fosfat disodic heptahidrat (E339).

Cum arată Fabrazyme și conținutul ambalajului

Fabrazyme este furnizat sub formă de pulbere de culoare albă sau aproape albă. După reconstituire, se obține o soluție limpede și incoloră, fără particule străine. Soluția reconstituită trebuie apoi diluată. Mărimi de ambalaj: 1, 5 și 10 flacoane per cutie. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Țările de Jos

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare – reconstituire, diluare și administrare

Pulberea pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile, diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% și apoi administrată în perfuzie intravenoasă.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de păstrare până la utilizare revine utilizatorului. Soluția reconstituită nu poate fi păstrată și trebuie diluată prompt; doar soluția diluată poate fi păstrată timp de maxim 24 ore, la temperaturi cuprinse între 2°C - 8°C.

Utilizați tehnica aseptică

1. Trebuie determinat numărul de flacoane din care trebuie reconstituită soluția, în funcție de greutatea fiecărui pacient, și trebuie scoase din frigider flacoanele necesare, pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei (în aproximativ 30 minute). Fiecare flacon de Fabrazyme este destinat numai unei singure utilizări.

Reconstituire

2. Fiecare flacon de Fabrazyme 35 mg trebuie reconstituit cu câte 7,2 ml apă pentru preparate injectabile. Trebuie evitate impactul puternic al apei pentru preparate injectabile cu pulberea și formarea spumei. Aceasta se realizează prin adăugare lentă a apei pentru preparate injectabile, prin picurare pe peretele flaconului și nu direct pe liofilizat. Fiecare flacon trebuie rotit și înclinat ușor. Flaconul nu trebuie răsturnat, învărtit sau agitat.
3. Soluția reconstituită conține agalzidază beta 5 mg pe ml și este o soluție incoloră, limpede. pH-ul soluției reconstituite este de aproximativ 7,0. Înainte de a dilua ulterior, trebuie inspectată vizual soluția reconstituită din fiecare flacon, pentru a observa dacă există particule și modificări de culoare. Soluția nu trebuie utilizată dacă prezintă particule sau modificări de culoare.
4. După reconstituire, se recomandă diluarea promptă a soluției din flacoane, pentru a reduce la minimum riscul formării particulelor proteice în timp.
5. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Diluare

6. Înainte de adăugarea volumului de soluție reconstituită de Fabrazyme corespunzător dozei necesare pentru pacient, se recomandă extragerea unui volum egal de soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% din punga de perfuzie.
7. Trebuie eliminat aerul din interiorul pungii de perfuzie, pentru a reduce la minimum interfața aer/lichid.
8. Trebuie extrași lent, din fiecare flacon, 7,0 ml (echivalent cu 35 mg) de soluție reconstituită, până obțineți volumul total, corespunzător dozei necesare pentru pacient. Nu trebuie utilizate ace cu filtru și trebuie evitată formarea spumei.
9. Soluția reconstituită trebuie injectată lent direct în soluția injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (nu într-un spațiu cu aer rămas), până la o concentrație finală între 0,05 mg/ml și 0,7 mg/ml. Trebuie determinat volumul total de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% (între 50 și 500 ml) în funcție de doza individuală. Pentru doze mai mici de 35 mg trebuie utilizate minim 50 ml, pentru doze de 35 până la 70 mg, trebuie utilizate minim 100 ml, pentru doze de 70 până la 100 mg trebuie utilizate minim 250 ml și pentru doze mai mari de 100 mg trebuie utilizate numai 500 ml. Punga de perfuzie trebuie răsturnată blând sau masată ușor pentru a amesteca soluția diluată. Punga de perfuzie nu trebuie scuturată sau agitată în mod excesiv.

Administrare

10. Se recomandă administrarea soluției diluate prin intermediul unei linii de perfuzie cu filtru de 0,2 μm și capacitate redusă de legare a proteinelor, pentru a îndepărta orice particule proteice fără a se pierde nimic din activitatea agalzidazei beta. Viteza inițială de perfuzare i.v. nu trebuie să fie mai mare de 0,25 mg/minut (15 mg/oră). Viteza de perfuzare poate fi redusă în cazul unor reacții asociate perfuziei.

După ce toleranța pacientului este bine stabilită, viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de la 0,05 până la 0,083 mg/min (creșteri de la 3 până la 5 mg/oră) cu fiecare perfuzie ulterioară. În studiile clinice efectuate la pacienți cu fenotip clasic, viteza de perfuzare a fost crescută treptat, pentru a ajunge la o durată minimă de 2 ore. Acest lucru a fost obținut după 8 perfuzii inițiale cu viteza de perfuzare de 0,25 mg/min (15 mg/oră), fără RAP, modificarea vitezei de perfuzare sau întreruperea perfuziei. O scădere suplimentară a timpului de perfuzie la 1,5 ore a fost permisă pentru pacienții fără RAP noi în timpul ultimelor 10 perfuzii sau evenimente adverse grave raportate în cadrul ultimelor 5 perfuzii. Fiecare creștere a vitezei de 0,083 mg/min (~5 mg/oră) a fost menținută timp de 3 perfuzii consecutive, fără RAP noi, modificarea vitezei de perfuzare sau întreruperea perfuziei, înainte de creșterea ulterioară a ratei.

Pentru pacienții cu greutatea < 30 kg, viteza maximă de perfuzare trebuie să rămână la 0,25 mg/min (15 mg/oră).

Prospect: Informații pentru utilizator

Fabrazyme 5 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă agalzidază beta

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Fabrazyme și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fabrazyme
3. Cum să utilizați Fabrazyme
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Fabrazyme
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Fabrazyme și pentru ce se utilizează

Fabrazyme conține substanța activă agalzidază beta și este utilizat ca terapie de substituție enzimatică în boala Fabry, boală în care activitatea enzimei α -galactozidază A este absentă sau mai scăzută decât normal. Dacă suferiți de boala Fabry, o substanță lipidică, numită globotriaolceramidă (GL-3), nu este eliminată din celulele organismului dumneavoastră și începe să se acumuleze în pereții vaselor sanguine ale organelor.

Fabrazyme este indicat pentru utilizarea ca terapie de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry.

Fabrazyme este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 8 ani și peste.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fabrazyme

Nu utilizați Fabrazyme

- dacă sunteți alergic la agalzidază beta sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Fabrazyme, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă sunteți tratat cu Fabrazyme, puteți prezenta reacții asociate perfuziei. O reacție asociată perfuziei este orice reacție adversă care apare pe durata perfuziei sau până la sfârșitul zilei în care a fost administrată perfuzia (vezi pct. 4). Dacă faceți o astfel de reacție, trebuie **să îi spuneți imediat medicului dumneavoastră**. Este posibil să fie nevoie să vi se administreze suplimentar medicamente pentru prevenirea apariției unor astfel de reacții.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 4 ani. Riscurile și beneficiile Fabrazyme la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 7 ani nu au fost încă stabilite și, de aceea, nu poate fi recomandată nicio doză la această grupă de vârstă.

Fabrazyme împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente care conțin clorochină, amiodaronă, benochină sau gentamicină. Există un risc teoretic de scădere a activității agalzdazei beta.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Există o experiență limitată cu privire la utilizarea Fabrazyme la femeile gravide. Ca o măsură de precauție este de preferat să se evite utilizarea Fabrazyme în timpul sarcinii. Fabrazyme trece în laptele matern. Discutați cu medicul dumneavoastră despre riscurile și beneficiile alăptării în comparație cu riscurile și beneficiile continuării tratamentului cu Fabrazyme. Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea efectelor utilizării Fabrazyme asupra fertilității.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă prezentați amețeli, somnolență, vertij sau leșin în timpul sau la scurt timp după administrarea Fabrazyme (vezi pct. 4). Adresați-vă mai întâi medicului dumneavoastră.

Fabrazyme conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Fabrazyme

Fabrazyme se administrează picătură cu picătură printr-un cateter introdus în venă (prin perfuzie intravenoasă). Medicamentul se prezintă sub formă de pulbere care va fi amestecată cu apă pentru preparate injectabile înainte de administrare (vezi informațiile pentru profesioniștii din domeniul sănătății, de la sfârșitul acestui prospect).

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Fabrazyme se administrează doar sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolii Fabry. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda tratamentul la domiciliu dacă îndepliniți anumite criterii. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă doriți să efectuați tratamentul la domiciliu.

Doza de Fabrazyme recomandată pentru adulți este de 1 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni. Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții cu boală de rinichi.

Utilizarea la copii și adolescenți

Doza de Fabrazyme recomandată pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 8 și 16 ani este de 1 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni. Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții cu boală de rinichi.

Dacă utilizați mai mult Fabrazyme decât trebuie

Dozele de până la 3 mg/kg s-au dovedit sigure.

Dacă uitați să utilizați Fabrazyme

Dacă s-a omis administrarea unei perfuzii cu Fabrazyme, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În studiile clinice, reacțiile adverse au apărut, în principal, în timp ce pacienților li se administra medicamentul sau la scurt timp după aceasta („reacții asociate perfuziei”). În cazul unor pacienți, s-au raportat reacții alergice severe, care au pus în pericol viața („reacții anafilactice”). Dacă prezentați orice reacție adversă gravă, trebuie **să vă adresați imediat medicului dumneavoastră**.

Simptomele foarte frecvente (care pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) includ frisoane, febră, senzație de frig, greață, vărsături, dureri de cap și senzații neobișnuite la nivelul pielii, cum sunt senzațiile de arsură sau furnicături. Medicul dumneavoastră poate să decidă să scadă viteza de perfuzare sau să vă administreze și alte medicamente, pentru a preveni apariția unor astfel de reacții.

Lista celorlalte reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- | | | |
|--------------------------------------|---|--|
| • dureri în piept | • somnolență | • oboseală |
| • dificultate în respirație | • creștere a frecvenței bătăilor inimii | • înroșire trecătoare a feței |
| • paloare | • dureri abdominale | • durere |
| • mâncărime | • dureri de spate | • senzație de constricție la nivelul gâtului |
| • secreție anormală de lacrimi | • erupții trecătoare pe piele | • amețeli |
| • senzație de slăbiciune | • scădere a frecvenței bătăilor inimii | • palpitații |
| • zgomote în urechi | • letargie | • scădere a sensibilității la durere |
| • nas înfundat | • leșin | • senzație de arsură |
| • diaree | • tuse | • respirație șuierătoare |
| • roșeață | • disconfort abdominal | • urticarie |
| • durere musculară | • umflare a feței | • durere la nivelul extremităților |
| • creștere a tensiunii arteriale | • durere a articulațiilor | • rinofaringită |
| • umflare bruscă a feței sau gâtului | • scădere a tensiunii arteriale | • bufeuri |
| • edem la nivelul extremităților | • disconfort toracic | • senzație de căldură |
| • vertij | • edem al feței | • temperatură crescută |
| • disconfort gastric | • dificultate accentuată în respirație | • sensibilitate scăzută la nivelul gurii |
| • spasme musculare | • contractură musculară | • rigiditate musculo-scheletică |

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- | | | |
|-------------------------------|---|--|
| • tremurături | • mâncărime la nivelul ochilor | • scădere a frecvenței bătăilor inimii din cauza tulburărilor de conducere |
| • ochi roșii | • umflare a urechilor | • creștere a sensibilității la durere |
| • durere la nivelul urechilor | • bronhospasm | • congestie a căilor respiratorii superioare |
| • durere în gât | • secreții nazale | • erupții de culoare roșie pe piele |
| • respirație rapidă | • senzație de arsură în capul pieptului | • modificare a culorii pielii (cu pete de culoare violet) |

- erupții pe piele însoțite de mâncărime
- senzații de căldură și frig
- dificultate la înghițire
- durere la locul perfuziei
- reacție la locul perfuziei
- senzație de disconfort la nivelul pielii
- durere musculo-scheletică
- rinită
- boală asemănătoare gripei
- stare generală de rău
- extremități reci
- coagulare a sângelui la locul injectiei
- modificare a culorii pielii
- edeme

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- valori mici ale concentrației oxigenului din sânge
- inflamație gravă a vaselor de sânge

La anumiți pacienți tratați inițial cu doza recomandată și a căror doză a fost redusă ulterior pentru o perioadă lungă de timp, anumite simptome ale bolii Fabry au fost raportate mai frecvent.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Fabrazyme

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoane nedeschise

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Soluția reconstituită și soluția diluată

Soluția reconstituită nu poate fi păstrată și trebuie diluată prompt. Soluția diluată poate fi păstrată timp de maxim 24 ore, la temperaturi cuprinse între 2°C - 8°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Fabrazyme

- Substanța activă este agalzidază beta; un flacon conține 5 mg. După reconstituire, fiecare flacon conține agalzidază beta 5 mg per ml.
- Celelalte componente sunt:
 - Manitol (E421)
 - Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat (E339)
 - Fosfat disodic heptahidrat (E339).

Cum arată Fabrazyme și conținutul ambalajului

Fabrazyme este furnizat sub formă de pulbere de culoare albă sau aproape albă. După reconstituire, se obține o soluție limpede și incoloră, fără particule străine. Soluția reconstituită trebuie apoi diluată. Mărimi de ambalaj: 1, 5 și 10 flacoane per cutie. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Sanofi B.V., Paasheувelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Țările de Jos

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Sanofi Belgium

Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 - 0

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 1600

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare – reconstituire, diluare și administrare

Pulberea pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile, diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% și apoi administrată în perfuzie intravenoasă.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de păstrare până la utilizare revine utilizatorului. Soluția reconstituită nu poate fi păstrată și trebuie diluată prompt; doar soluția diluată poate fi păstrată timp de maxim 24 ore, la temperaturi cuprinse între 2°C - 8°C.

Utilizați tehnica aseptică

1. Trebuie determinat numărul de flacoane din care trebuie reconstituită soluția, în funcție de greutatea fiecărui pacient, și trebuie scoase din frigider flacoanele necesare, pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei (în aproximativ 30 minute). Fiecare flacon de Fabrazyme este destinat numai unei singure utilizări.

Reconstituire

2. Fiecare flacon de Fabrazyme 5 mg trebuie reconstituit cu câte 1,1 ml apă pentru preparate injectabile. Trebuie evitate impactul puternic al apei pentru preparate injectabile cu pulberea și formarea spumei. Aceasta se realizează prin adăugare lentă a apei pentru preparate injectabile, prin picurare pe peretele flaconului și nu direct pe liofilizat. Fiecare flacon trebuie rotit și înclinat ușor. Flaconul nu trebuie răsturnat, învârtit sau agitat.
3. Soluția reconstituită conține agalzidază beta 5 mg pe ml și este o soluție incoloră, limpede. pH-ul soluției reconstituite este de aproximativ 7,0. Înainte de a dilua ulterior, trebuie inspectată vizual soluția reconstituită din fiecare flacon, pentru a observa dacă există particule și modificări de culoare. Soluția nu trebuie utilizată dacă prezintă particule sau modificări de culoare.
4. După reconstituire, se recomandă diluarea promptă a soluției din flacoane, pentru a reduce la minimum riscul formării particulelor proteice în timp.
5. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Diluare

6. Înainte de adăugarea volumului de soluție reconstituită de Fabrazyme corespunzător dozei necesare pentru pacient, se recomandă extragerea unui volum egal de soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% din punga de perfuzie.
7. Trebuie eliminat aerul din interiorul pungii de perfuzie, pentru a reduce la minimum interfața aer/lichid.
8. Trebuie extras lent, din fiecare flacon, 1,0 ml (echivalent cu 5 mg) de soluție reconstituită, până obțineți volumul total, corespunzător dozei necesare pentru pacient. Nu trebuie utilizate ace cu filtru și trebuie evitată formarea spumei.
9. Soluția reconstituită trebuie injectată lent direct în soluția injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (nu într-un spațiu cu aer rămas), până la o concentrație finală între 0,05 mg/ml și 0,7 mg/ml. Trebuie determinat volumul total de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% (între 50 și 500 ml) în funcție de doza individuală. Pentru doze mai mici de 35 mg trebuie utilizate minim 50 ml, pentru doze de 35 până la 70 mg, trebuie utilizate minim 100 ml, pentru doze de 70 până la 100 mg trebuie utilizate minim 250 ml și pentru doze mai mari de 100 mg trebuie utilizate numai 500 ml. Punga de perfuzie trebuie răsturnată blând sau masată ușor pentru a amesteca soluția diluată. Punga de perfuzie nu trebuie scuturată sau agitată în mod excesiv.

Administrare

10. Se recomandă administrarea soluției diluate prin intermediul unei linii de perfuzie cu filtru de 0,2 μm și capacitate redusă de legare a proteinelor, pentru a îndepărta orice particule proteice fără a se pierde nimic din activitatea agalzidazei beta. Viteza inițială de perfuzare i.v. nu trebuie să fie mai mare de 0,25 mg/minut (15 mg/oră). Viteza de perfuzare poate fi redusă în cazul unor reacții asociate perfuziei.

După ce toleranța pacientului este bine stabilită, viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de la 0,05 până la 0,083 mg/min (creșteri de la 3 până la 5 mg/oră) cu fiecare perfuzie ulterioară. În studiile clinice cu pacienți clasici, viteza de perfuzare a fost crescută treptat pentru a ajunge la o durată minimă de 2 ore. Acest lucru a fost obținut după 8 perfuzii inițiale la 0,25 mg/min (15 mg/oră), fără RAP, modificarea vitezei de perfuzare sau întreruperea perfuziei. O scădere suplimentară a timpului de perfuzie la 1,5 ore a fost permisă pentru pacienții fără RAP noi în timpul ultimelor 10 perfuzii sau evenimente adverse grave raportate în cadrul ultimelor 5

perfuzii. Fiecare creștere a vitezei de 0,083 mg/min (~5 mg/oră) a fost menținută timp de 3 perfuzii consecutive, fără RAP noi, modificarea vitezei de perfuzare sau întreruperea perfuziei, înainte de creșterea ulterioară a vitezei de perfuzare.

Pentru pacienții cu greutatea < 30 kg, viteza maximă de perfuzare trebuie să rămână la 0,25 mg/min (15 mg/oră).