

**Fabrazyme 35 mg** proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Każda fiolka produktu leczniczego Fabrazyme zawiera 35 mg agalzydazy beta. Po dodaniu 7,2 ml wody do wstrzykiwań, każda fiolka produktu leczniczego Fabrazyme zawiera 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalzydazy beta. Rekonstruowany koncentrat należy rozcieńczyć. **Fabrazyme 5 mg** proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Każda fiolka produktu leczniczego Fabrazyme zawiera 5 mg agalzydazy beta. Po dodaniu 1,1 ml wody do wstrzykiwań, każda fiolka produktu leczniczego Fabrazyme zawiera 5 mg/ml agalzydazy beta. Rekonstruowany koncentrat należy rozcieńczyć. Agalzydaza beta jest postacią ludzkiej  $\alpha$ -galaktozydazy A i wytwarzana jest metodą rekombinacji DNA z użyciem hodowli komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Sekwencja aminokwasów postaci rekombinowanej, jak również sekwencja nukleotydów, która ją koduje są identyczne z naturalną postacią  $\alpha$ -galaktozydazy A. **Postać farmaceutyczna:** Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Liofilizat lub proszek o barwie białej lub białawej. **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Fabrazyme jest stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór  $\alpha$ -galaktozydazy A). Produkt leczniczy Fabrazyme jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem leczniczym Fabrazyme powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi. **Dawkowanie:** Zalecana dawka produktu leczniczego Fabrazyme wynosi 1 mg/kg mc. podawana raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej. Infuzje produktu leczniczego Fabrazyme w domu można rozważyć u pacjentów, którzy dobrze je tolerują. Decyzja o przeprowadzaniu infuzji w domu powinna zostać podjęta zgodnie z oceną i zaleceniem lekarza prowadzącego. Pacjenci, u których podczas infuzji domowych występują reakcje niepożądane muszą natychmiast **przerwać infuzję** i skorzystać z pomocy fachowego personelu medycznego. Przeprowadzenie kolejnych infuzji może wymagać warunków klinicznych. Dawka i szybkość infuzji w domu powinny być stałe i nie należy ich zmieniać bez nadzoru fachowego personelu medycznego. **Szczególne grupy pacjentów:** *Zaburzenia czynności nerek* U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności zmiany dawki leku. *Zaburzenia czynności wątroby* Nie przeprowadzono badań u pacjentów z niewydolnością wątroby. *Pacjenci w podeszłym wieku* Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Fabrazyme u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, dlatego nie można obecnie zalecić schematu dawkowania u tych pacjentów. *Dzieci i młodzież* Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Fabrazyme u dzieci w wieku od 0 do 7 lat. Nie można zalecić schematu dawkowania u dzieci w wieku od 5 do 7 lat. Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku od 0 do 4 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u dzieci w wieku 8-16 lat. U pacjentów o masie ciała <30 kg, maksymalna szybkość infuzji powinna wynosić 0,25 mg/min (15 mg/godz.). **Sposób podawania:** Produkt leczniczy Fabrazyme należy podawać we wlewie dożylnym (*iv.*). Początkowa szybkość infuzji (*iv.*) nie powinna być większa niż 0,25 mg/min (15 mg/godzinę). Szybkość infuzji można zmniejszyć w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją. Po ustaleniu tolerancji pacjenta, szybkość podawania można zwiększać w zakresie od 0,05 do 0,083 mg/min (zakres od 3 do 5 mg/godz.) podczas każdej kolejnej infuzji. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z klasyczną postacią choroby, szybkość infuzji zwiększano stopniowo, aż do osiągnięcia minimalnego czasu infuzji wynoszącego 2 godziny. Osiągnięto go po podaniu 8 początkowych infuzji z szybkością 0,25 mg/min (15 mg/godz.), bez żadnych reakcji związanych z infuzją (*ang. Infusion associated reactions, IARs*), zmiany szybkości infuzji lub przerwania infuzji. Dalsze skrócenie czasu infuzji do 1,5 godziny było możliwe u pacjentów, u których nie wystąpiły nowe IARs podczas ostatnich 10 infuzji lub nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych podczas ostatnich 5 infuzji. Każdy wzrost szybkości o 0,083 mg/min (~5 mg/godz.) był utrzymywany przez 3 kolejne infuzje, bez żadnych nowych IARs, zmiany szybkości infuzji lub przerwania infuzji przed kolejnym zwiększeniem szybkości infuzji. **Przeciwwskazania:** Zagrożająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Immunogenność:** Ponieważ agalzydaza beta (*r-haGAL*) jest rekombinowanym białkiem, u pacjentów z niewielką lub z brakiem rezydualnej aktywności enzymu można spodziewać się pojawienia przeciwciał IgG. U większości pacjentów przeciwciała IgG przeciwko *r-haGAL* pojawiają się najczęściej w ciągu 3 miesięcy od pierwszego podania produktu leczniczego Fabrazyme. Podczas badań klinicznych w miarę upływu czasu, u większości serododatnich pacjentów stwierdzono zarówno

zmniejszenie miana przeciwciał (na podstawie więcej niż czterokrotnego zmniejszenia miana przeciwciał pomiędzy najwyższym pomiarem a ostatnim pomiarem u 40% pacjentów), tolerancję (brak wykrywalnych przeciwciał potwierdzony przez 2 kolejne analizy radioimmunoprecypitacji u 14% pacjentów) jak i brak zmian (35% pacjentów). Reakcje związane z infuzją: U pacjentów z przeciwciałami przeciwko r-haGAL istnieje większe ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IARs), które są określane jako reakcje niepożądane występujące w dniu podania infuzji. W przypadku takich pacjentów, podczas ponownego podawania agalzydazy beta należy zachować ostrożność. Należy monitorować stężenie przeciwciał. Podczas badań klinicznych u sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją. Częstość występowania takich reakcji malała wraz z upływem czasu. Podczas badań klinicznych pacjenci, u których pojawiły się łagodne lub umiarkowane reakcje związane z infuzją podczas leczenia agalzydazą beta kontynuowali leczenie po zmniejszeniu szybkości podawania produktu leczniczego (~ 0,15 mg/min; 10 mg/godzinę) i (lub) stosowaniu premedykacji lekami przeciwhistaminowymi, paracetamolem, ibuprofenem i (lub) kortykosteroidami. Nadwrażliwość: Tak, jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów leczniczych zawierających białko, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. U niewielkiej liczby pacjentów wystąpiły reakcje przypominające nadwrażliwość wczesną (Typu I). Jeśli wystąpią ciężkie reakcje typu alergicznego lub typu anafilaktycznego, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Fabrazyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych obowiązujących w leczeniu nagłych przypadków. W badaniu klinicznym sześciu pacjentom z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał IgE lub z dodatnim wynikiem testu skórniego na produkt ponownie, ostrożnie podawano produkt leczniczy Fabrazyme. Podczas tego badania klinicznego produkt był podawany w małej dawce i z mniejszą szybkością infuzji ( $1/2$  dawki leczniczej z  $1/25$  początkowej standardowo zalecanej szybkości). Jeśli pacjent toleruje produkt leczniczy, dawkę można zwiększyć do osiągnięcia dawki leczniczej wynoszącej 1 mg/kg mc., a w miarę dalszej poprawy tolerancji szybkość podawania można stopniowo zwiększać. Pacjenci z zaawansowaną chorobą nerek: U pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek wpływ leczenia produktem leczniczym Fabrazyme na nerki może być ograniczony. Sód: Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Identyfikowalność: W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Ponieważ agalzydaza beta (r-haGAL) jest białkiem rekombinowanym, u pacjentów z niewielką rezydującą aktywnością enzymu lub jej brakiem można spodziewać się pojawienia przeciwciał IgG. U pacjentów z przeciwciałami przeciwko r-haGAL istnieje większe ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IARs). U niewielkiej liczby pacjentów wystąpiły reakcje przypominające nadwrażliwość wczesną (Typu I). Do bardzo częstych reakcji niepożądanych należały: dreszcze, gorączka, uczucie zimna, nudności, wymioty, ból głowy i parestezje. U sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje anafilaktoidalne. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych obejmujących 168 pacjentów (154 mężczyzn i 14 kobiet) leczonych produktem leczniczym Fabrazyme podawanym w dawce 1 mg/kg mc. co dwa tygodnie w co najmniej jednej infuzji w okresie do 5 lat zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i konwencją dotyczącą częstości występowania (bardzo często > 1/10, często  $\geq 1/100$  do < 1/10 i niezbyt często  $\geq 1/1000$  do < 1/100). Wystąpienie działania niepożądanego u pojedynczego pacjenta jest określone jako niezbyt częste, z uwagi na względnie małą liczbę leczonych pacjentów. Uwzględniono również działania niepożądane zgłoszone tylko w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, z częstością występowania określoną jako „nieznana” (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Opisane reakcje niepożądane miały przeważnie przebieg łagodny do umiarkowanego: *Bardzo często:* ból głowy, parestezje, nudności, wymioty, dreszcze, gorączka, uczucie chłodu. *Często:* zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zawroty głowy, senność, niedoczulica, pieczenie, letarg, omdlenie, zwiększone łzawienie, szum w uszach, zawroty głowy, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, nagłe zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, błądność, niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, duszność, przekrwienie nosa, ucisk w gardle, świszczący oddech, kaszel, zaostrenie duszności, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu, dolegliwości żołądkowe, niedoczulica jamy ustnej, biegunka, świąd, pokrzywka, wysypka, rumień,

świąd uogólniony, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, wysypka grudkowo-plamkowa, ból w kończynach, ból mięśni, ból pleców, skurcze mięśni, ból stawów, napięcie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, zmęczenie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, uczucie gorąca, obrzęk kończyn, ból, astenia, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, hipertermia. *Niezbyt często*: zapalenie błony śluzowej nosa, przeczulica, drżenie, swędzenie oczu, przekrwienie oczu, obrzęk uszny, ból ucha, bradykardia zatokowa, obwodowe uczucie zimna, skurcz oskrzeli, ból gardła i krtani, wyciek wodnisty z nosa, szybki oddech, przekrwienie górnych dróg oddechowych, dyspepsja, dysfagia, sinica marmurkowata, wysypka rumieniowata, wysypka ze świądem, odbarwienie skóry, dyskomfort skóry, ból mięśniowo-szkieletowy, uczucie gorąca i zimna, objawy grypopodobne, ból w miejscu infuzji, reakcje w miejscu infuzji, zakrzepica w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk. *Częstość nieznana*: reakcja anafilaktyczna, niedotlenienie, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, zmniejszone nasycenie krwi tlenem.  $\geq 1\%$  jest określone jako działania niepożądane występujące u 2 lub więcej pacjentów. Opis wybranych działań niepożądanych: *Reakcje związane z infuzją*: W większości przypadków reakcje związane z infuzją występowały w postaci gorączki i dreszczy. Dodatkowo objawy obejmowały łagodne lub umiarkowane uczucie duszności, niedotlenienie (zmniejszone nasycenie krwi tlenem), ucisk w gardle, dyskomfort w klatce piersiowej, napady gorąca, świąd, pokrzywkę, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli, przyspieszony oddech, głośny oddech, naciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, tachykardię, kołatanie serca, ból brzucha, nudności, wymioty, ból związany z infuzją leku, w tym ból kończyn, ból mięśni oraz ból głowy. Reakcje związane z infuzją opiewano poprzez zmniejszenie szybkości infuzji oraz jednoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów. Przynajmniej jedna reakcja związana z infuzją występowała u sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów. Częstość występowania tych reakcji malała wraz z upływem czasu. Większość tych reakcji niepożądanych związanych z podawaniem leku można przypisać tworzeniu się przeciwciał IgG i (lub) aktywacji układu dopełniacza. U niewielkiej liczby pacjentów wykryto przeciwciała IgE. Dzieci i młodzież: Ograniczone informacje z badań klinicznych sugerują, że profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fabrazyme u dzieci w wieku 5-7 lat, leczonych dawką 0,5 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie jest podobny do pacjentów (w wieku ponad 7 lat) leczonych 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce. Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 03/2024. Rpz – produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. **Podmiot odpowiedzialny**: Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holandia. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Komisję Wspólnot Europejskich nr: EU/1/01/188/001-006. Informacji w Polsce udziela: Sanofi Sp. z o.o., ul. Marcina Kasprzaka 6, 01-211 Warszawa, tel.: (22) 280 00 00.