

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Fabrazyme 35 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

2. KVANTITATIVNI I KVALITATIVNI SASTAV

Jedna bočica Fabrazymea sadržava nominalnu vrijednost od 35 mg agalzidaze beta. Nakon rekonstitucije sa 7,2 ml vode za injekcije, jedna bočica Fabrazymea sadrži 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalzidaze beta. Rekonstituirani rastvor se mora dalje razrijediti (vidjeti sekciju 6.6).

Agalzidaza beta je rekombinantni oblik humane α -galaktozidaze A i proizvodi se rekombinantnom DNK tehnologijom pomoću stanične kulture jajnika kineskog hrčka. Niz aminokiselina rekombinantnog oblika kao i niz nukleotida kojim je kodiran jednaki su prirodnom obliku α -galaktozidaze A.

Za potpuni popis pomoćnih supstanci vidjeti sekciju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.
Bijela ili sivo-bijela liofilizirana smjesa ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Fabrazyme je indiciran za dugoročnu enzimsku nadomjesnu terapiju kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom Fabryjeve bolesti (deficijencija α -galaktozidaze A).

Fabrazyme je indiciran za odrasle, djecu i adolescente starije od 8 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju Fabrazymeom treba nadzirati ljekar upućen u terapiju bolesnika s Fabryjevom bolesti ili drugim naslijeđenim metaboličkim bolestima.

Doziranje

Preporučena doza Fabrazymea je 1 mg na 1 kg tjelesne težine i daje se jednom u 2 sedmice u obliku intravenskog rastvora.

Početna brzina infuzije ne bi trebala biti veća od 0,25 mg/min (15 mg/sat) kako bi se mogućnost reakcije povezane s infuzijom svela na najmanju mjeru. Nakon što se u bolesnika utvrdi tolerancija, brzina infuzije može se u sljedećim infuzijama postepeno povećavati.

Infuzija Fabrazymea kod kuće može se razmotriti za bolesnike koji dobro podnose infuziju. Odluka da se bolesnik prebaci na dobivanje infuzije kod kuće treba se donijeti nakon procjene i preporuke ljekara. Bolesnici kod kojih se pojave neželjeni događaji prilikom infuzije kod kuće trebaju **odmah prekinuti** s infuzijom i potražiti pomoć zdravstvenog stručnjaka. Daljnje infuzije možda će se morati odvijati u kliničkom okruženju. Brzina doze i infuzije trebaju ostati stalne prilikom dobivanja infuzije kod kuće, te se ne smije mijenjati bez nadzora zdravstvenog radnika.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno bilo kakvo prilagođivanje doze za bolesnike s bubrežnom insuficijencijom.

Oštećenje jetrene funkcije

Ispitivanja na bolesnicima s jetrenom insuficijencijom nisu provedena.

Starije osobe

Sigurnost i efikasnost Fabrazyme u bolesnika starijih od 65 godina nisu utvrđene i trenutno se za te bolesnike ne može preporučiti bilo kakav režim doziranja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Fabrazyme u djece u dobi od 0 do 7 godina još nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci su opisani u sekcijama 5.1 i 5.2, ali nije moguće preporučiti režim doziranja za djecu u dobi od 5 do 7 godina. Nema dostupnih podataka za djecu u dobi od 0 do 4 godine. Za djecu u dobi od 8 do 16 godina nije potrebno prilagođavati dozu.

Za pacijente čija je kilaža < 30 kg, maksimalna brzina infuzije bi trebala ostati na 0.25 mg/min (15 mg/sat).

Način primjene

Fabrazyme se primjenjuje kao intravenska (IV) infuzija.

Početna brzina IV infuzije ne smije biti veća od 0,25 mg/min (15 mg/sat). Brzina infuzije bi se mogla smanjiti kod pojave reakcija povezanih sa infuzijom.

Nakon što se u bolesnika utvrdi dobra podnošljivost, brzina infuzije može se povećati u razmacima od 0.05 do 0.083 mg/min (razmak od 3 do 5 mg/sat) u svakoj sljedećoj infuziji. U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata, brzina infuzije se postepeno povećavala kako bi se postigao minimum trajanja od 2 sata. Ovo je postignuto nakon 8 početnih infuzija pri brzini od 0.25 mg/min (15 mg/sat), bez ikakvih reakcija povezanih sa infuzijom, promjene brzine infuzije ili prekida infuzije. Dalje smanjenje vremena infuzije na 1,5 sati je bilo dozvoljeno za pacijente koji nisu imali nove reakcije povezane sa infuzijom tokom posljednjih 10 infuzija ili prijavljena ozbiljna neželjena djelovanja u posljednjih 5 infuzija. Svaki porast brzine infuzije od 0,083 mg/min (oko 5 mg/sat) se održavao 3 uzastopne infuzije, bez ikakvih novih reakcija povezanih sa infuzijom, promjene brzine infuzije ili prekida infuzije, prije narednog povećanja.

Za uputstva o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti sekciju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Po život opasna preosjetljivost (anafilaktička reakcija) na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Kako bi se poboljšala sljedičnost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primjenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Imunogenost

Agalzidaza beta (r-haGAL) rekombinantni je protein, pa se razvoj antitijela IgG očekuje u bolesnika koji imaju malu enzimsku aktivnost ili ona uopće nije prisutna. Većina bolesnika razvija antitijela IgG na r-haGAL najčešće u roku od 3 mjeseca nakon infuzije Fabrazyme. Kod većine su se seropozitivnih bolesnika u kliničkim pokusima tokom vremena pokazale padajuće vrijednosti titra (temeljem \geq četverostrukog smanjenja titra od peak (vršnog) do zadnjeg mjerenja) (40% bolesnika), bile su na tolerantnoj razini (tokom 2 uzastopna radioimunoprecipitacijska testa nisu pronađena antitijela) (14% bolesnika) ili su bile uravnotežene (35% bolesnika).

Reakcije povezane s infuzijom

Bolesnici s antitijelima na r-haGAL imaju veći rizik od reakcija povezanih s infuzijom (IARs- infusion-associated reactions), koje se definiraju kao bilo kakav neželjeni događaj do kojeg dođe na dan infuzije. Kod tih bolesnika potreban je oprez pri ponovnoj primjeni infuzije agalzidaze beta (vidjeti sekciju 4.8). Status antitijela treba redovno kontrolirati.

U kliničkim je ispitivanjima 67% bolesnika imalo barem jednu reakciju povezanu s infuzijom (vidjeti sekciju 4.8.). Učestalost IAR-a smanjuje se tokom vremena. Bolesnici koji su imali blage ili umjerene reakcije povezane s infuzijom tokom liječenja agalzidazom beta u kliničkim pokusima, lijek su dalje

primarno smanjenom brzinom infuzije (-0.15 mg/min; 10 mg/hr) i/ili uz prethodno davanje antihistaminika, paracetamola, ibuprofena i/ili kortikosteroida.

Hipersenzitivnost (preosjetljivost)

Kao i kod bilo kojega drugog intravenskog proteinskog lijeka, moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa.

Mali broj bolesnika imao je reakcije koje su ukazivale na trenutnu preosjetljivost (Tip I). Treba razmotriti prekid primjene Fabrazyme-a odmah i započeti odgovarajuću terapiju ako dođe do teških alergijskih ili anafilaktičkih reakcija. Potrebno je pridržavati se standardnih mjera hitnog zbrinjavanja. Uz pomni „rechallenge“ (ponovna primjena lijeka), u jednome su kliničkome ispitivanju Fabrazyme-a ponovno primili svih 6 bolesnika koji su imali pozitivna IgE antitijela ili pozitivni kožni test na Fabrazyme-a. U tom je pokusu, početna „rechallenge“ primjena sadržavala malu dozu koja se davala manjom brzinom infuzije ($1/2$ terapijske doze i $1/25$ početne standardne preporučene brzine). Kad se utvrdi da bolesnik dobro podnosi infuziju, doza se može povećati do terapijske doze od 1 mg/kg, a brzina infuzije može se polako titrirati nagore, prema stepenu podnošenja.

Bolesnici s uznapredovalom bubrežnom bolešću

Efekat terapije Fabrazyme-om na bubrege može biti ograničen u bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Studije interakcije i *in vitro* studije ispitivanja metabolizma nisu provedene. Što se tiče metabolizma, agalzidaza beta vjerojatno neće izazivati interakcije među lijekovima u kojima posreduje citohrom P450.

Fabrazyme ne bi trebalo uzimati s hlorokinom, amjodaronom, benokvinom ili gentamicinom zbog teoretskog rizika od inhibicije unutarstaničnog djelovanja α -galaktozidaze A.

4.6 Fertilitet, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni agalzidaze beta u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte vezano za reproduktivnu toksičnost (vidjeti sekciju 5.3). Kao mjeru opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Fabrazyme-a tokom trudnoće.

Dojenje

Agalzidaza beta se izlučuje u majčino mlijeko. Efekat agalzidaze beta na novorođenčad/dojenčad nije poznat. Mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Fabrazyme-a uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Fertilitet

Nisu sprovedena istraživanja kako bi se procijenili potencijalni efekti Fabrazyme-a na fertilitet.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama

Fabrazyme može imati manji uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama na dan kada je Fabrazyme primljen zbog moguće pojave omaglice, somnolencije, vertiga i sinkope (vidjeti sekciju 4.8).

4.8 Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

Agalzidaza beta (r-hαGAL) rekombinantni je protein, pa se razvoj antitijela IgG očekuje u bolesnika koji imaju malu enzimsku aktivnost ili ona uopće nije prisutna. Bolesnici s antitijelima na r-hαGAL imaju veći rizik od reakcija povezanih s infuzijom (IARs- infusion-associated reactions). Reakcije koje bi ukazivale na trenutnu preosjetljivost (Tip I) prijavljene su kod malog broja bolesnika (vidjeti sekciju 4.4).

Vrlo česti neželjeni efekti uključuju zimicu, povišenu tjelesnu temperaturu, osjećaj hladnoće, mučninu, povraćanje, glavobolju i paresteziju. Šezdeset i sedam posto (67%) bolesnika doživjelo je barem jednu reakciju povezanu s infuzijom. Anafilaktoidne reakcije prijavljene su u post-marketinškim uvjetima.

Tabelarni popis neželjenih efekata

Prijavljeni neželjeni efekti tokom kliničkih ispitivanja povezani s uzimanjem Fabrazymea u dozi od 1 mg/kg svake 2 sedmice kod ukupno 168 bolesnika (154 muškarca i 14 žena) koji su Fabrazyme uzimali najmanje jedanput, a najviše 5 godina, u donjoj tablici su razvrstane prema organskim sistemima i učestalosti (vrlo često: $\geq 1/10$, često: $\geq 1/100$ do $<1/10$ i manje često: $\geq 1/1000$ do $<1/100$). Razvoj neželjenih efekata u samo jednoga bolesnika definira se kao manje česta zbog relativno malog broja liječenih bolesnika. Neželjeni efekti prijavljene tokom post marketinškog razdoblja uključeni su u donju tabelu pod kategorijom učestalosti „nepoznato“. Neželjeni efekti su uglavnom bili blagi do umjereni:

Incidenca neželjenih efekata povezana sa uzimanjem Fabrazymea

<u>Organski sistem</u>	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Učestalost nepoznata</u>
Infekcije i infestacije		nazofaringitis	rinitis	
Poremećaji imunološkog sistema				anafilaktoidna reakcija
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, parestezija	Omaglica (vrtoglavica), somnolencija, hipoestezija (gubitak osjeta-utrnulost), osjećaj žarenja, letargija, sinkopa	hiperestezija, tremor	
Poremećaji oka		pojačano suzenje	svrbež oka, hiperemija oka	
Poremećaji uha i labirinta		tinitus, vertigo	naticanje ušne školjke, bol u uhu	
Srčani poremećaji		tahikardija, palpitacije, bradikardija	sinusna bradikardija	
Kardiovaskularni poremećaji		crvenilo, hipertenzija, bljedilo, hipotenzija, naleti vrućine	periferna hladnoća	
Poremećaji respiratornog sistema, toraksa i mediastinuma		dispneja, nazalna kongestija, stezanje u grlu, piskanje, kašalj, pogoršana dispneja	bronhospazam, faringolaringealna bol, rinoreja, tahipneja, kongestija gornjeg respiratornog trakta	hipoksija
Poremećaji probavnog sistema	mučnina, povraćanje	bol u trbuhu, bol u gornjem dijelu trbuha, mučnina u trbuhu, mučnina u želucu, hipoestezija oralna, proljev	dispepsija, disfagija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, urtikarija, osip, eritem, generalizirani pruritus, angioneurotski edem, naticanje lica, makulopapularni osip	livedo reticularis, eritematozni osip, pruritozni osip, promjena boje kože, povećana osjetljivost	leukocitoklastični vaskulitis

			kože	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		bol u udovima, mialgija, bol u leđima, mišićni spazmi, artralagija, napetost u mišićima, mišićno-koštana ukočenost	bol u mišićima i kostima	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	zimica, povišena tjelesna temperatura, osjećaj hladnoće	umor, nelagoda u grudima, osjećaj vrućine, periferni edem, bol, astenija, bol u prsima, edem lica, hipertermija	osjećaj vrućine i hladnoće, bolest nalik gripi, bol na mjestu davanja infuzije, reakcija na mjestu davanja infuzije, tromboza na mjestu injekcije, opća slabost, edem	
Ispitivanja				zasićenost kisikom smanjena

Za potrebe ove tablice, $\geq 1\%$ je definirano kao događaj koji se javlja kod 2 ili više bolesnika. Nazivi prema Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Opis odabranih neželjenih efekata

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom najčešće su bile groznica i zimica. Ostali simptomi bili su blaga ili umjerena dispneja, stezanje u grlu, nelagoda u prsima, užarenost lica, pruritus, urtikarija, edem lica, angioneurotski edem, rinitis, bronhospazam, tahipneja, piskanje, hipertenzija, hipotenzija, tahikardija, palpitacije, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, bol povezana s infuzijom uključujući bol u udovima, mialgija te glavobolja.

Reakcije povezane s infuzijom nadzirane su smanjenjem brzine infuzije zajedno s primjenom nesteroidnih protivupalnih lijekova, antihistaminika i/ili kortikosteroida. Šezdeset i sedam posto (67%) bolesnika imalo je barem jednu reakciju povezanu s infuzijom. Učestalost tih reakcija s vremenom se smanjivala. Većina reakcija može se pripisati stvaranju IgG antitijela i/ili aktiviranju komplemenata. U ograničenog broja bolesnika pokazala su se IgE antitijela (vidjeti sekciju 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ograničeni broj raspoloživih informacija iz kliničkih ispitivanja ukazuje da se sigurnosni profil Fabrazyme u liječenju djece u dobi od 5 do 7 godina liječenih dozom od 0,5 mg/kg svake 2 sedmice ili dozom od 1,0 mg/kg svake 4 sedmice sličan onom u bolesnika (iznad 7 godina) liječenih dozom od 1,0 mg/kg svake 2 sedmice.

Prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALM BiH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilancu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALM BiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića b.b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

Odobreno
ALMBIH
11.9.2024.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su doze do 3 mg po kg tjelesne težine.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: probavni sistem i mijena supstanci - enzimi.

ATC šifra: A16AB04

Fabrazyme je biološki lijek.

Fabryjeva bolest

Fabryjeva bolest je nasljedna heterogena i multisistemska progresivna bolest, koja podjednako pogađa muškarce i žene. Karakterizira je nedostatak α -galaktozidaze. Smanjeno djelovanje α -galaktozidaze ili potpuni prestanak tog djelovanja dovodi do prisutnosti povišenih koncentracija GL-3 i njegovog povezanog topivog oblika lizo-GL-3 u plazmi, te akumuliranja GL-3 u lizozomima mnogih vrsta stanica, uključujući stanice endotela i parenhima, što u konačnici vodi do po život opasnog kliničkog pogoršanja kao posljedice komplikacija u radu bubrega, srca i cerebrovaskularnog sistema.

Mehanizam djelovanja

Cilj je uvođenja enzimske zamjenske terapije ponovno uspostavljanje potrebnog nivoa enzimskog djelovanja za čišćenje akumuliranog supstrata u organskim tkivima. Time se sprječava, stabilizira ili popravlja progresivno smanjenje funkcije tih organa prije nastupa nepopravljivog oštećenja.

Nakon intravenske infuzije, agalidaza beta brzo se uklanja iz krvotoka, preuzimaju je endotel krvnih žila i stanice parenhima i prenosi se u lizosome, vjerojatno preko manoza-6 fosfata, manoze i receptora azialoglikoproteina.

Klinička efikasnost i sigurnost

Efikasnost i neškodljivost Fabrazyme procijenjena je u dva ispitivanja s djecom, jednom ispitivanju o utvrđivanju doze, dva, placebo kontrolirana dvostruko slijepa ispitivanja, jednom produženom ispitivanju otvorenog tipa, na bolesnicima muškog i ženskog pola, te u objavljenoj naučnoj literaturi.

U ispitivanju o utvrđivanju doze ocijenjeno je djelovanje 0,3 , 1,0 i 3,0 mg/kg jednom u dvije sedmice i 1,0 i 3,0 mg/kg jednom u dva dana. Smanjenje GL-3 uočeno je u bubrezima, srcu, koži i plazmi pri svim dozama. GL-3 plazme pročišćen je ovisno o dozi, ali je bio manje konzistentan pri dozi od 0,3 mg/kg. Osim toga, reakcije povezane s infuzijom ovisile su o dozi.

U prvom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju na 58 Fabry pacijenata sa uobičajenim fenotipom (56 muškaraca i 2 žene), Fabrazyme je uspješno pročistio GL-3 iz endotela krvnih sudova bubrega nakon 20 sedmica terapije. Klirens je postignut u 69% (20/29) bolesnika koji su primali Fabrazyme, ali ni u jednog bolesnika koji je dobivao placebo ($p < 0,001$). Taj nalaz dalje potvrđuje statistički značajno smanjenje inkluzija GL-3 u bubrezima, srcu i koži zajedno, kao i u pojedinim organima bolesnika liječenih agalidazom beta u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo ($p < 0,001$). Klirens GL-3 iz bubrežnog vaskularnog endotela održao se nakon uzimanja agalidaze beta i u otvorenom dijelu tog produženog kliničkog ispitivanja. To je postignuto u 47 od 49 bolesnika (96%) s informacijama dostupnim u mjesecu 6, te u 8 od 8 bolesnika (100%) s informacijama dostupnim na kraju ispitivanja (do najviše 5 godina liječenja). Klirens GL-3 postignut je i u nekim drugim tipovima bubrežnih stanica. Vrijednosti GL-3 u plazmi brzo su se normalizirale s liječenjem i ostale su na normalnoj razini tokom 5 godina liječenja.

Funkcija bubrega, mjerena brzinom glomerularne filtracije i kreatininom u serumu, kao i proteinurijom, ostala je stabilna u većine bolesnika. Efekti liječenja Fabrazymeom na funkciju bubrega bili su, međutim, ograničeni u nekih bolesnika s uznapredovalom bolešću bubrega.

Iako nije provedeno zasebno ispitivanje za procjenu efekta na neurološke znake i simptome, rezultati pokazuju da enzimska nadomjesna terapija može djelovati na smanjenje bolova i povećati kvalitetu života.

Provedeno je još jedno dvostruko slijepo placebo kontrolirano ispitivanje na 82 Fabry bolesnika sa uobičajenim fenotipom (72 muškarca i 10 žena) kako bi se utvrdilo može li Fabrazyme smanjiti stopu nastanka bolesti bubrega, srca ili cerebrovaskularnog sistema ili smrti. Stopa nastanka kliničkih događanja bila je znatno niža u bolesnika liječenih Fabrazymeom u usporedbi s onima koji su primali placebo (smanjenje rizika = 53%, ITT populacija ($p=0,0577$); smanjenje rizika = 61% populacija po protokolu ($p=0,0341$)). Ovaj rezultat je bio konzistentan u odnosu na bubrežne, srčane i kardiovaskularne pojave.

Dva velika opservacijska ispitivanja pratila su skupinu bolesnika ($n=89$ do 105) koji su primali standardnu dozu lijeka Fabrazyme (1,0 mg/kg svake 2 sedmice) ili im je propisana smanjena doza lijeka Fabrazyme (0,3-0,5 mg/kg svake 2 sedmice) nakon čega je slijedio prijelaz na agalzidazu alfa (0,2 mg/kg svake 2 sedmice) ili su direktno prešli na agalzidazu alfa (0,2 mg/kg svake 2 sedmice). Zbog opservacijskog, višecentričnog dizajna ovih ispitivanja temeljenih na stvarnom kliničkom okruženju, postoje ometajući faktori koji utiču na tumačenje rezultata, uključujući i odabir bolesnika, raspodjelu skupina za liječenje te raspoložive parametre između centara tokom vremena. Zbog rijetkosti Fabryjeve bolesti, ispitivane populacije opservacijskih ispitivanja su se preklapale, a liječene skupine u navedenim ispitivanjima bile su male. Nadalje, većina bolesnika s težim oblikom bolesti, a posebno muškarci, i dalje je primala standardnu dozu lijeka Fabrazyme, dok je do promjene liječenja češće dolazilo u bolesnika s manje teškim oblikom bolesti i u žena. Stoga je potrebno oprezno tumačiti usporedbe između skupina.

Skupina koja je primala standardnu dozu lijeka Fabrazyme nije pokazala značajne promjene u srčanoj, bubrežnoj ili neurološkoj funkciji niti u simptomima povezanim s Fabryjevom bolešću. Slično tome, nisu primijećene značajne promjene u srčanoj ili neurološkoj funkciji u bolesnika iz skupine koja je primala smanjenu dozu lijeka Fabrazyme. Međutim, pogoršanje bubrežnih parametara koje je mjereno procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (engl. estimated glomerular filtration rate, eGFR), primijećeno je u bolesnika liječenih nižom dozom ($p < 0,05$). Godišnji pad eGFR-a smanjen je u bolesnika koji su ponovno prešli na standardnu dozu lijeka Fabrazyme. Ovi su rezultati u skladu s dokazima iz registra Kanadske inicijative za Fabryjevu bolest prikupljenim tokom praćenja u trajanju od 10 godina.

U opservacijskim je ispitivanjima primijećen porast broja simptoma povezanih s Fabryjevom bolešću (npr. gastrointestinalna bol, proljev) u bolesnika koji su primali smanjenu dozu agalzidaze beta.

Također, u postmarketinškom okruženju je stečeno iskustvo kod bolesnika koji su započeli tretman Fabrazyme-om s dozom od 1mg/kg svake dvije sedmice, a kasnije su dobivali smanjenu dozu jedan duži period. Kod nekih od tih bolesnika zabilježen je porast nekih od sljedećih simptoma: bol, parestezija i proljev, kao i srčane manifestacije, manifestacije centralnog nervnog sistema i bubrežne manifestacije. Ti prijavljeni simptomi sličje prirodnom toku Fabryjeve bolesti.

U analizi provedenoj u registru Fabryjeve bolesti, stope incidencije (95% interval pouzdanosti) prvog teškog kliničkog događaja u muških bolesnika s klasičnim oblikom Fabryjeve bolesti liječenih lijekom Fabrazyme s IgG antitijelima na agalzidazu beta iznosili su 43,98 (18,99; 86,66) po 1000 bolesnikogodina za skupinu s niskim vršnim titrom, odnosno 48,60 (32,03; 70,70) za skupinu sa srednjim te 56,07 (30,65; 94,07) za skupinu s visokim vršnim titrom. Ove primijećene razlike nisu bile statistički značajne.

Pedijatrijska populacija

U jednom kliničkom ispitivanju otvorenog tipa, dječje populacije, 16 je bolesnika s Fabryjevom bolešću (u dobi od 8 do 16 godina, 14 dječaka, 2 djevojčice) lijek primalo godinu dana u dozi od 1,0 mg/kg svake 2 sedmice. Klirens GL-3 na površinskom vaskularnom endotelu kože postignut je u svih bolesnika koji su na početku liječenja pokazivali akumulaciju GL-3. Dvije bolesnice ženskoga pola pokazivale su na početku liječenja malu akumulaciju GL-3 ili akumulacije na vaskularnom endotelu površinske kože uopće nije bilo. Stoga se taj zaključak mogao primijeniti samo na bolesnike muškoga pola.

U dodatnom petogodišnjem otvorenom ispitivanju s pedijatrijskom populacijom, 31 muški bolesnik u dobi od 5 do 18 godina bio je ranodmiziran prije nastupa kliničkih simptoma koji su obuhvatali veće organe i liječen s dva niža režima doziranja agalzidaze beta, 0,5 mg/kg svake 2 sedmice ili 1,0 mg/kg svaka 4 sedmice. Rezultati su bili slični u obje liječene skupine. Vrijednosti GL-3 u endotelu površinskih kapilara kože su bile snižene na nulu ili zadržane na nuli u svim vremenskim tačkama nakon početka liječenja u 19 od 27 bolesnika, završavajući tako ispitivanje bez povišenja doze. Biopsije bubrega na početku i nakon 5 godina su pribavljene u podskupini od 6 bolesnika: u svih su vrijednosti GL-3 u endotelu kapilara

bubrega bile smanjene na nulu, ali primijećeni su visoko varijabilni rezultati u GL-3 vrijednostima u podocitima, sa smanjenjem u 3 bolesnika. Destorica (10) bolesnika zadovoljila su kriterije za povišenje doze prema protokolu, a dvojici (2) bolesnika je doza povišena do preporučene doze od 1,0mg/kg svake 2 sedmice.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Nakon intravenske primjene agalzidaze beta u odraslih bolesnika, u dozama od 0,3 mg, 1 mg i 3 mg na kg tjelesne mase, vrijednosti AUC povećale su se, zbog smanjenja klirensa, više nego što je razmjerno dozi, što je ukazalo na zasićeni klirens. Vrijeme polueliminacije ovisilo je o dozi i bio u rasponu od 45 do 100 minuta.

Nakon intravenske primjene agalzidaze beta u odraslih bolesnika, s vremenom infuzije od oko 300 minuta i u dozi od 1 mg na kg tjelesne težine svako dvije sedmice, srednja koncentracija C_{max} u plazmi kretala se od 2000 do 3500 ng/ml, dok se vrijednost AUC_{inf} kretala od 370 do 780 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$. Vss vrijednost se kretala od 8,3 do 40,8 l, klirens plazme od 119 do 345 ml/min, a srednji poluživot eliminacije od 80 do 120 minuta.

Agalzidaza beta je protein i očekuje se da će se metabolički razgraditi hidrolizom peptida. U skladu s time, ne očekuje se da će oštećena funkcija jetre utjecati na farmakokinetiku agalzidaze beta na klinički bitan način. Uklanjanje agalzidaze beta kroz bubrege smatra se sporednim putem eliminacije.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika Fabrazymea procijenjena je i u dva ispitivanja s pedijatrijskom populacijom. U jednom od tih ispitivanja 15 pedijatrijskih bolesnika s dostupnim farmakokinetičkim podacima u dobi od 8,5 do 16 godina s tjelesnom težinom od 27,1 do 64,9 kg bilo je liječeno dozom od 1,0 mg/kg svake 2 sedmice. U toj populaciji tjelesna težina nije uticala na klirens agalzidaze. Početne vrijednosti klirensa (CL) bile su 77 ml/min, s volumenom distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (Vss) od 2,6 l. Poluživot je bio 55 min. Nakon serokonverzije IgG, klirens se smanjio na 35 ml/min, Vss porastao na 5,41, a poluživot povećao na 240 min. Neto učinak promjena nakon serokonverzije bio je dvostruki do trostruki porast izloženosti lijeku, prema vrijednostima AUC-a i C_{max} . U bolesnika kojima je porasla izloženost lijeku nakon serokonverzije ne očekuju se neke promjene u sigurnosti uzimanja lijeka.

U drugom ispitivanju s 30 pedijatrijskih bolesnika s dostupnim farmakokinetičkim podacima u dobi od 5 do 18 godina liječenih s dva niža režima doziranja od 0,5 mg/kg svak 2 sedmice odnosno 1,0 mg/kg svaka 4 sedmice, srednji CL je bio redom 4,6 odnosno 2,3 ml/min/kg, srednji Vss 0,27 odnosno 0,22 l/kg i srednje poluvrijeme eliminacije 88 odnosno 107 minuta. Nakon IgG serokonverzije nije bilo vidljive promjene CL-a (redom +24% odnosno +6%), dok je Vss bio 1,8 odnosno 2,2 puta viši s neto učinkom malog smanjenja C_{max} vrijednosti (do -34% odnosno -11%) i bez promjene AUC vrijednosti (-19% odnosno -6%).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni na temelju farmakoloških studija o sigurnosti, toksičnosti jednokratne doze, toksičnosti ponovljene doze i embrio/fetalne toksičnosti ne pokazuju nikakve posebne opasnosti za ljude. Studije povezane s drugim fazama razvoja nisu provedene. Ne očekuje se genotoksični i karcinogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Manitol
Natrij dihidrogenfosfat, monohidrat (E-339)
Dinatrij hidrogenfosfat, heptahidrat (E-339).

6.2 Inkompatibilnost

U nedostatku studija kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj infuziji.

6.3 Rok valjanosti

Odobreno
ALMBIH
11.9.2024.

3 godine.

Rekonstituirani i razrijeđeni rastvor

Zbog mikrobiološke sigurnosti, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, za čuvanje tokom upotrebe i uvjete prije upotrebe lijeka odgovara korisnik. Rekonstituirani rastvor se ne može čuvati i mora se odmah razrijediti; isključivo razrijeđeni rastvor se može čuvati do 24 sata na 2°C - 8 °C.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8 °C).

Za uvjete o čuvanju nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka, vidjeti sekciju 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja (spremnika)

Fabrazyme 35 mg dostupan je u prozirnim staklenim bočicama tip I od 20 ml. Zatvaraju se silikoniziranim gumenim čepom (butilna guma) i aluminijskim prstenom i plastičnim (*flip-off*) poklopcem.

Veličine pakiranja: 1 bočica u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za odlaganje lijeka

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju mora se rekonstituirati vodom za injekciju, razrijediti s 0,9% rastvorom natrij hlorida za injekciju, a zatim primijeniti intravenskom infuzijom. *Primjenjuje se aseptički postupak.*

1. Potrebno je da odredite broj bočica koje će se rekonstituirati na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika i da izvadite potrebne bočice iz hladnjaka da se postigne sobna temperatura (za otprilike 30 minuta). Jedna bočica Fabrazymea namijenjena je samo za jednu primjenu.

Rekonstitucija

Jednu bočicu Fabrazyme 35 mg potrebno je rekonstituirati sa 7,2 ml vode za injekcije. Potrebno je izbjegavati nagli dodir vode za injekcije s praškom i izbjegavajte pjenjenje. To se postiže polaganim ulijevanjem vode za injekciju niz unutarnju stranu bočice, a ne izravno na liofilizat. Svaku bočicu potrebno je blago zarolati i nagnuti. Bočicu nemojte preokretati, vrtjeti ni tresti.

Rekonstituirani rastvor sadrži 5 mg agalidaze beta po ml i ima izgled bistrog bezbojnog rastvora. pH vrijednost rekonstituiranog rastvora je oko 7,0. Prije daljnjeg razrjeđivanja, potrebno je vizuelno pregledati rekonstituirani rastvor u svakoj bočici i provjeriti sadrži li krute čestice te je li u njemu došlo do promjene boje. Ne upotrebljavajte rastvor u kome ima krutih čestica ili se promijenila boja.

Nakon rekonstitucije, preporučuje se brzo razrjeđivanje bočica kako bi se na najmanju moguću mjeru svelo formiranje čestica proteina.

Razrjeđivanje

Prije dodavanja rekonstituiranog volumena Fabrazyme 35 mg potrebnog za dozu za određenog bolesnika, preporučuje se iz infuzijske vrećice ukloniti jednak volumen 0,9% rastvora natrij hlorida za injekciju.

Potrebno je da uklonite zrak iz infuzijske vrećice kako bi se djelovanje zrak/tekućina svelo na najmanju moguću mjeru.

Potrebno je polako da uzmete 7,0 ml (odgovara 35 mg) rekonstituiranog rastvora iz svake bočice do ukupnog volumena potrebnog za dozu za pojedinog bolesnika. Filtar igle ne smije se koristiti i potrebno je izbjegavati pjenjenje.

Zatim se rekonstituirani rastvor mora polako ubrizgati izravno u 0,9% rastvor natrijevog klorida za injekciju (ne u prostor ispunjen zrakom) do konačne koncentracije između 0,05 mg/ml i 0,7 mg/ml. Ukupni volumen 0,9% rastvora natrijevog klorida za infuziju (između 50 i 500 ml) određuje se na temelju pojedinačne doze. Za doze manje od 35 mg uzima se najmanje 50 ml, za doze od 35 do 70 mg najmanje 100 ml, za doze od 70 do 100 mg najmanje 250 ml, a za doze iznad 100 mg mora se uzeti isključivo 500 ml. Potrebno je lagano preokrenuti ili nježno pritiskati infuzijsku vrećicu kako bi se promiješao razrijeđeni rastvor. Infuzijska se vrećica ne smije tresti niti prekomjerno protresati.

Primjena

Preporučuje se razrijeđeni rastvor davati *in-line* preko filtra od 0,2 µm, s mogućnošću vezivanja proteina malih molekula, kako bi se uklonile sve čestice proteina što neće dovesti do gubitka aktivnosti agalzidaze beta. Početna brzina IV infuzije ne bi trebala biti veća od 0,25 mg/min (15 mg/sat). Brzina infuzije bi se mogla smanjiti kod pojave reakcija povezanih sa infuzijom.

Nakon što se utvrdi dobra tolerancija bolesnika, brzina infuzije može se povećati u razmacima od 0.05 do 0.083 mg/min (razmak od 3 do 5 mg/sat) u svakoj sljedećoj infuziji . U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata, brzina infuzije se postepeno povećavala kako bi se postigao minimum trajanja od 2 sata. Ovo je postignuto nakon 8 početnih infuzija pri brzini od 0.25 mg/min (15 mg/sat), bez ikakvih reakcija povezanih sa infuzijom, promjene brzine infuzije ili prekida infuzije. Dalje smanjenje vremena infuzije na 1,5 sati je bilo dozvoljeno za pacijente koji nisu imali nove reakcije povezane sa infuzijom tokom posljednjih 10 infuzija ili prijavljena ozbiljna neželjena djelovanja u posljednjih 5 infuzija. Svaki porast brzine infuzije od 0,083 mg/min (oko 5 mg/sat) se održavao 3 uzastopne infuzije, bez ikakvih novih reakcija povezanih sa infuzijom, promjene brzine infuzije ili prekida infuzije, prije narednog povećanja.

Za pacijente čija je kilaža < 30 kg, maksimalna brzina infuzije bi trebala ostati na 0.25 mg/min (15 mg/sat).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

ZU/Rp - Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa. Izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište)

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja serija u promet):

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

Nositelj odobrenja u Bosni i Hercegovini:

Sanofi d.o.o.
Fra Andela Zvizdovića 1/8

Odobreno
ALMBIH
11.9.2024.

71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM IZDAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U BOSNI I HERCEGOVINI

Prva registracija:

Fabrazyme 35 mg prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 bočica:
04-07.1-9342/11 od 15.08.2012.god.

Obnova registracije:

Fabrazyme 35 mg prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 bočica:
04-07.3-2-1125/22 od 21.06.2023.god.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE TEKSTA

11.09.2024.

**Odobreno
ALMBIH
11.9.2024.**