

Fabrazyme® (agalsidase beta) – hjemmeinfusjon:
Veiledning for helsepersonell som behandler
pasienter med Fabrys sykdom

Versjon nr. 2: mars 2017

Proessen som presenteres i dette dokumentet representerer generelle retningslinjer, men lokal medisinsk praksis og nasjonale regler og bestemmelser skal følges

Innholdsfortegnelse

1.	MÅL	3
2.	EVALUERING AV EGNETHET FOR HJEMMEINFUSJON.....	4
3.	KRAV TIL OG ORGANISERING AV HJEMMEINFUSJON	4
3.1.	Pasient.....	4
3.2.	Behandelnde lege.....	5
3.3.	Apotek- og infusjonsutstyr.....	6
3.4.	Infusjonssykepleier	6
3.5.	Forbehandling og akuttbehandling	7
3.6.	Loggbok.....	7
4.	OPPLÆRING I KLARGJØRING OG ADMINISTRERING AV FABRAZYME.....	8
5.	ADMINISTRERING AV FABRAZYME	9
5.1	Forskriving.....	9
5.2	Utstyr	9
5.3	Klargjøring.....	10
5.4	Rekonstituere Fabrazyme	10
5.5	Fortynning.....	11
5.6	Fylle infusjonsslangen	12
5.7	Sette inn kanylen i venen	12
5.8	Administrering og brukstid.....	13
5.9	Klargjøring av Fabrazyme-infusjon med enhet for venetilgang.....	13
6.	SIKKERHETSINFORMASJON FOR FABRAZYME	14
7.	MELDING AV BIVIRKNINGER.....	14
8.	YTTERLIGERE INFORMASJON	15
9.	REFERANSER	15
10.	VEDLEGG.....	16
10.1	Preparatomtale for Fabrazyme.....	17
10.2	Loggbok.....	30

1. MÅL

Målet med dette dokumentet er å gi veiledning til helsepersonell om behandling av pasienter som får Fabrazyme® hjemme. Prosessen som er beskrevet i detalj nedenfor begynner med evaluering og valg av pasienter og drøfting av krav til hjemmeinfusjon. Deretter beskrives organisering av hjemmeinfusjon og opplæring.

Enzymerstatningsbehandling er tilgjengelig for noen lysosymlagrings sykdommer, og hvis bestemte betingelser er oppfylt, kan intravenøs behandling overføres til pasientens hjem for å gjøre den mer praktisk og forbedre pasientens livskvalitet [1-3]. Infusjonsbehandling med Fabrazyme® er tilgjengelig for behandling av pasienter med Fabrys sykdom og blir som regel tålt godt [4-6].

Pasienter med Fabrys sykdom kan bli tilbudt hjemmeinfusjonsbehandling for å redusere belastningen ved administrering av infusjoner annenhver uke i sykehusmiljø. Målet med dette dokumentet er å gi veiledning i hvordan infusjonsbehandling med Fabrazyme overføres fra et sykehusmiljø til pasientens hjem. Prosessen omfatter valg av egnede pasienter og en nøye evaluering av alle forhold ved organisering av hjemmeinfusjon.

Hvis betingelsene kan oppfylles, kan pasienten få behandling hjemme, noe som er mer behagelig og gir større fleksibilitet når det gjelder infusjonstidspunkt. Pasienten unngår å bruke tid på å reise til og fra sykehuset, og pasienten kan følge et normalt utdanningsprogram og/eller organisere fritids- og jobbaktiviteter enklere. Dessuten reduserer dette avhengigheten av knappe sykehusressurser [1].

Beslutningen om å overføre behandlingen med Fabrazyme til pasientens hjem treffes av behandlende lege og skal ta hensyn til pasientens ønsker og medisinske tilstand. Prosessen som presenteres i dette dokumentet representerer generelle retningslinjer, men lokal medisinsk praksis og nasjonale regler og bestemmelser skal følges.

2. EVALUERING AV EGNETHET FOR HJEMMEINFUSJON

Før det treffes tiltak, må legen som har ansvaret for behandlingen av pasienten avgjøre om pasienten oppfyller følgende hovedkriterier for overføring av sykehusbasert behandling til behandling i pasientens hjemmemiljø:

- Pasienten anses som medisinsk stabil. En grundig evaluering må foretas før beslutning om overføring av behandling.
- Pasienten må ha fått infusjoner av Fabrazyme i et kontrollert miljø i flere måneder. Dokumentasjon av et mønster med infusjoner som ble tålt godt uten infusjonsrelaterte reaksjoner eller med milde infusjonsrelaterte reaksjoner som er blitt kontrollert med premedisinering, er en forutsetning for overføring av behandlingen til hjemmet.
- Pasienten må ha overholdt den forskrevne infusjonsplanen tidligere.

3. KRAV TIL OG ORGANISERING AV HJEMMEINFUSJON

Når pasienten er blitt vurdert som kvalifisert for hjemmeinfusjon basert på hovedkriteriene over, må et sett med krav oppfylles for å sikre at infusjoner av Fabrazyme kan gis sikkert, effektivt og pålitelig i pasientens hjem.

3.1. Pasient

Generelt

- Pasienten og/eller omsorgsperson(er) er blitt informert av behandlende lege om behandlingen som skal gis hjemme, de tilhørende risikoene og tilbudet om medisinsk støtte hjemme, og må akseptere behandling i hjemmet.
- Pasienten og/eller omsorgspersonen(e) skal ha forståelse av sykdommen og være i stand til å kjenne igjen bivirkninger og forstå prosedyren som skal følges hvis disse inntreffer.
- Hjemmemiljøet må være egnet for behandling med hjemmeinfusjon, blant annet med et rent miljø med strøm, vann, telefon, kjøleskap og plass til å oppbevare Fabrazyme og annet infusjonsutstyr.
- Pasienten er blitt informert om at infusjonen alltid skal administreres med en voksen til stede, det vil si infusjonssykepleieren eller, hvis ferdigheter innen egeninfusjon er tilegnet,

en voksen som har kunnskap om infusjonsprosedyrer, og som har fått tilstrekkelig opplæring i hva som må gjøres ved en infusjonsrelatert reaksjon og ved medisineringsfeil, slik behandelende lege eller infusjonssykepleieren vurderer det.

Medisinsk

- Pasienten må være fysisk og mentalt i stand til å få infusjonene hjemme. Behandlende lege er ansvarlig for anbefalingen om å få Fabrazyme-infusjoner hjemme.
- Pasienten må ha venetilgang eller en enhet for sentral venetilgang som muliggjør tilfredsstillende infusjon.

3.2. Behandlende lege

- Behandlende lege er ansvarlig for igangsetting av alle nødvendige administrasjonstiltak som gjør det mulig for de andre involverte partene (pasient og/eller omsorgsperson(er), infusjonssykepleier, apotek) å fortsette.
- Behandlende lege er ansvarlig for å fastsette infusjonshastighet og dose. Fabrazyme-infusjonshastigheten som pasienten tålte i et mer kontrollert miljø (for eksempel i sykehus eller annet medisinsk miljø), skal ikke endres i hjemmemiljøet, med mindre det er nødvendig på grunn av sikkerhetsvurderinger. Alle endringer i administreringen av Fabrazyme må dokumenteres klart i loggboken (vedlegg 3).
- Hvis behandling før infusjon blir administrert i sykehus eller et annet medisinsk miljø (for eksempel antihistaminer, paracetamol, ibuprofen, kortikosteroider), må behandlingen gis basert på en pasientspesifikk forskriving og skal være beskrevet i loggboken. Denne behandlingen må ikke endres i hjemmemiljøet med mindre det er medisinsk begrunnet ifølge behandelende lege.
- Akuttbehandling må gis basert på en pasientspesifikk forskriving og skal angis i loggboken.
- Behandlende lege må sikre at det finnes en rask og pålitelig kommunikasjonskanal for å reagere i en akutt situasjon der det trengs øyeblikkelig medisinsk hjelp.
- Pasienter som opplever bivirkninger, må kontakte behandelende lege eller hans/hennes medisinske stedfortreder straks. Det kan hende påfølgende infusjoner må skje i sykehus eller et annet medisinsk miljø avhengig av hva behandelende lege eller hans/hennes medisinske stedfortreder beslutter.

- Behandlende lege har ansvaret for regelmessig overvåkning av sykdommen hos pasienten som får infusjon hjemme.
- Behandlende lege og infusjonssykepleieren har ansvaret for tilfredsstillende planlegging og overvåkning av infusjonene.

3.3. Apotek- og infusjonsutstyr

Nødvendig utstyr vil bli levert etter avtale med sykehuset.

3.4. Infusjonssykepleier

- Infusjonssykepleieren vil ha en koordinerende rolle overfor behandlende lege og pasienten og/eller omsorgsperson(er) når det gjelder behandling hjemme, og vil sammen med behandlende lege, pasient og/eller omsorgsperson(er) etablere nivået for nødvendig støtte i hjemmet.
- Infusjonssykepleieren er kvalifisert for å gi intravenøse infusjoner, har fått tilfredsstillende opplæring i administrering av Fabrazyme og har fått opplæring i mulige uønskede hendelser, inkludert alvorlige uønskede hendelser som anafylaktiske reaksjoner og tiltak som skal treffes hvis de forekommer.
- Infusjonssykepleieren skal nøye følge de forskrevne metodene for klargjøring og administrering av Fabrazyme, slik det er angitt i denne håndboken.
- Infusjonssykepleieren skal følge forskrevet dose og infusjonshastighet for Fabrazyme slik det er angitt i loggboken nøye (vedlegg 3).
- Infusjonssykepleieren registrerer hver administrering av Fabrazyme i loggboken (vedlegg 3).
- Behandlende lege og infusjonssykepleieren har ansvaret for tilfredsstillende planlegging og overvåkning av infusjonene.
- Hvis det oppstår en infusjonsrelatert uønsket reaksjon, må infusjonssykepleieren **avbryte infusjonen** og ringe til behandlende lege og/eller det landsspesifikke nasjonale nødnummeret som er angitt i loggboken. Behandlende lege og/eller det landsspesifikke nasjonale nødnummeret skal også ringes hvis det oppstår en infusjonsrelatert uønsket reaksjon kort tid etter at infusjonen er fullført. Alle infusjonsrelaterte uønskede reaksjoner skal registreres i loggboken (vedlegg 3).

3.5. Forbehandling og akuttbehandling

- Det skal gis passende forbehandling basert på det som er forskrevet spesielt for pasienten. Behandling som blir administrert i sykehus eller annet medisinsk miljø, skal ikke endres i hjemmemiljøet med mindre det er medisinsk begrunnet ifølge behandlende lege.
- Medisiner for reaksjon på en akutt situasjon må være tilgjengelig om nødvendig. Behandlende lege må gi pasienten og/eller omsorgspersonen tilfredsstillende opplæring i bruk av medisin for akutte situasjoner.
- Hvis pasienten opplever en uønsket hendelse/bivirkning under eller kort tid etter infusjonen, **skal infusjonen avbrytes straks**, og behandlende lege og/eller hans/hennes medisinske stedfortreder skal kontaktes for råd. Det kan hende videre infusjoner må skje i et sykehusmiljø eller annet medisinsk miljø. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til sitt regionale legemiddelinformasjonscenter (RELIS). Meldeskjema finnes på www.relis.no/meldeskjema og på www.legemiddelverket.no/meldeskjema. Bivirkninger kan i tillegg rapporteres direkte til Sanofi Genzyme på e-post pharmacovigilanceNO@sanofi.com eller på telefonnummer 469 18 001 (klokken 10-14).

3.6. Loggbok

- Loggboken er et kommunikasjonsmiddel for alle som er involvert i å administrere Fabrazyme i hjemmemiljøet.
- Informasjonssykepleier/pasient/omsorgsperson(er) skal registrere funnene og tiltakene fra den innledende samtalen og all relevant informasjon fra påfølgende besøk i loggboken.
- Det skal utarbeides en ressurskontaktliste, og den skal være tilgjengelig for pasienten og/eller omsorgspersonen(e) og infusjonssykepleieren i loggboken hjemme.
- Loggboken skal oppbevares hjemme hos pasienten og skal oppdateres av infusjonssykepleier/pasient/omsorgsperson(er) hver gang Fabrazyme blir administrert.
- Pasienten må ta med loggboken til sykehuset ved hver avtale og ta den med hjem igjen etterpå.
- I loggboken angir behandlende lege dose, nødvendig rekonstituert volum, infusjonshastighet og eventuelle endringer på en klar måte. Behandlende lege angir på en klar måte hva som skal gjøres, og hvilke legemidler som skal administreres, ved en alvorlig infusjonsrelatert uønsket reaksjon i samsvar med gjeldende medisinske standarder for

akuttbehandling. Kontaktopplysningene for behandlende lege og det landsspesifikke nasjonale nødnummeret er angitt i loggboken.

4. OPPLÆRING I KLARGJØRING OG ADMINISTRERING AV FABRAZYME

I prinsipp vil de innledende instruksjonene bli gitt på sykehuset, og graden av støtte som kreves fra infusjonssykepleier i hjemmemiljøet vil bli drøftet og avtalt mellom behandlende lege, pasient og/eller omsorgsperson(er). Behandlende lege er ansvarlig for organisering av hjemmeinfusjonen og må være enig i hjemmeinfusjonsprosedyren. Infusjonssykepleieren vil utføre hele prosedyren for de første infusjonene i pasientenes hjem. Hvis pasienten deretter foretrekker å utføre prosedyren selv eller med hjelp fra en omsorgsperson, må følgende betingelser innfris:

- Infusjonssykepleieren gir pasienten og/eller omsorgspersonen(e) tilfredsstillende opplæring i hvordan infusjonen forberedes og administreres. Infusjonssykepleieren forklarer og demonstrerer hele infusjonsprosedyren for pasienten og/eller omsorgspersonen(e), inkludert opplæring i håndhygiene, riktig desinfisering og aseptisk håndtering ved forberedelse av infusjonen.
- Under påfølgende besøk er infusjonssykepleieren til stede for å hjelpe hvis det er nødvendig, til pasienten og/eller omsorgspersonen(e) føler seg trygge på hele infusjonsprosedyren.
- Under rekonstituering og administrering av Fabrazyme må prosedyrene som er beskrevet i preparatomtalen for Fabrazyme (vedlegg 1) og i del 5 "Administrering av Fabrazyme" i dette dokumentet følges, og hver administrasjon av Fabrazyme skal registreres i loggboken (vedlegg 3).
- Hvis ferdigheter i egeninfusjon er blitt tilegnet, skal infusjonen alltid administreres i nærvær av en voksen som har kunnskap om infusjonsprosedyrene, og som har fått tilstrekkelig opplæring i håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner og medisineringsfeil, slik det vurderes av behandlende lege eller infusjonssykepleieren.
- Ved enhver infusjonsrelatert uønsket hendelse må **infusjonen stanses straks**, og pasienten eller omsorgspersonen(e) må ringe behandlende lege eller hans/hennes medisinske stedfortreder. Hvis det oppstår en akutt situasjon, finnes opplysninger om håndtering av dette i loggboken (vedlegg 3). Den samme prosedyren må følges hvis det oppstår en infusjonsrelatert uønsket hendelse kort tid etter at infusjonen er fullført.

5. ADMINISTRERING AV FABRAZYME

Bruksanvisning for rekonstituering, fortynning og administrering finnes i preparatomtalen (vedlegg 1). Du finner en detaljert beskrivelse i dette avsnittet.

5.1 Forskriving

Behandelnde lege bestemmer Fabrazyme dose, nødvendig rekonstituert volum, infusjonshastighet, premedisinering, akuttmedisinering og eventuelle endringer. Forskrivingen skal skrives i loggboken (vedlegg 3). Alle endringer i denne forskrivingen (dose eller infusjonshastighet) skal også rapporteres i loggboken.

5.2 Utstyr

Leveres fra sykehuset/apoteket til pasienten eller til en tredjepart med riktig resept:

- Hetteglass med Fabrazyme (5 mg eller 35 mg per hetteglass), må oppbevares i et rent kjøleskap ved en temperatur mellom +2 °C og +8 °C.
- Sterilt vann til injeksjonsvæsker for å rekonstituere Fabrazyme.
- 0,9 % NaCl-oppløsning (natriumklorid-oppløsning), 2 x 250 ml for intravenøs administrering.
- 0,9 % NaCl-oppløsning, 2 x 50 ml til å skylle infusjonsslangen før og etter infusjon.
- 0,5 % klorheksidin i 70 % alkohol (antiseptisk oppløsning).
- Tilstrekkelig antall av sprøyter på 2 ml, 10 ml og 50 ml avhengig av dosen av Fabrazyme.
- 3 x sterile kanyler (1,1 x 40 mm).
- 1 x infusjonskanyle.
- 0,2 µm in-line-filter med lav proteinbinding.
- Infusjonsadministrasjonssett (infusjonsslange).
- Tape.
- Sterile hudservietter.
- Avfallsbeholder for skarpe gjenstander.

- Håndvask.
- Turniké.
- Også nødvendig hvis det brukes en enhet for venetilgang: heparin, 0,9 % NaCl-oppløsning, kanyler, sprøyter, forbindingspakke, sterile hansker, Gripper-kanyler.
- Legemidler til premedikasjon (hvis aktuelt)
- Legemidler til akutte situasjoner (beskrevet i loggboken)

5.3 Klargjøring

MERKNAD: Du finner bruksanvisning (rekonstitusjon, fortynning og administrering) i preparatomtalen (vedlegg 1). Du finner en detaljert beskrivelse i dette avsnittet.

1. Klargjør et rent arbeidsområde, og legg frem utstyret.
2. Hetteglassene med Fabrazyme må tas ut av kjøleskapet slik at de oppnår romtemperatur ca. 30 minutter før klargjøring.
3. Kontroller utløpsdatoen som er trykt i bunnen av pakken med hetteglass. Ikke bruk Fabrazyme etter utløpsdatoen på etiketten.
4. Kontroller at antallet mottatte hetteglass er korrekt.
5. Klargjør bare det antallet hetteglass som er nødvendig for én infusjon.
Merknad: Instruksjonene for oppbevaring som er angitt i bruksanvisningen i preparatomtalen (vedlegg 1), må følges.

5.4 Rekonstituere Fabrazyme

1. Fjern avrivingshetten fra Fabrazyme-hetteglasset.
2. Desinfiser gummikorken til Fabrazyme-hetteglasset med klorheksidin, og la den lufttørke.
3. Åpne sterilt vann til injeksjonsvæsker.
4. Trekk opp den nødvendige mengden (ml) med sterilt vann i sprøyten.

For hetteglass med 35 mg, rekonstituer hvert hetteglass med 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker.

For hetteglass med 5 mg, rekonstituer hvert hetteglass med 1,1 ml vann til

injeksjonsvæsker.

5. Unngå å sprute vann til injeksjonsvæsker kraftig fra sprøyten på pulveret, for å minimere skumdannelse. Du bør gjøre dette ved å tilføre vann til injeksjonsvæsker langsomt og dråpevis nedover innsiden av hetteglasset. Drei og vipp hvert hetteglass forsiktig. Ikke snu hetteglasset opp-ned, ikke sving det, og ikke rist det.
6. Gjenta prosessen for flere Fabrazyme-hetteglass hvis det er nødvendig.
7. Det kan være små bobler etter blandingen.
8. La oppløsningen sette seg noen få minutter, slik at eventuelle bobler forsvinner, og for å sikre at pulveret er riktig rekonstituert.
9. Etter rekonstituering skal Fabrazyme kontrolleres visuelt før bruk. Den rekonstituerte oppløsningen må være en klar, fargeløs væske uten fremmedlegemer. Fordi dette er en proteinoppløsning, kan det forekomme lett flokkulering/uklarhet som kan beskrives som tykke, gjennomskinnelige fibre av og til etter fortynning.
10. Hvis det observeres fremmedlegemer i væsken, eller den er misfarget, må produktet ikke brukes, og infusjonssykepleieren eller behandlende lege må kontaktes.
11. Det anbefales at hetteglassene fortynnes straks etter rekonstitusjon for å minimere dannelse av proteinpartikler over tid.
12. Ikke anvendt legemiddel samt avfall må kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

5.5 Fortynning

1. Desinfiser lokket/åpningen til 1 eller 2 poser med 0,9 % NaCl-oppløsning ved å bruke klorheksidin, og la den lufttørke.
2. Volumet av rekonstituert Fabrazyme-oppløsning må være det samme som volumet som er forskrevet i loggboken (vedlegg 3).
3. Sett inn kanylen i korken på infusjonsposen, og trekk langsomt opp et volum av 0,9 % NaCl-oppløsning som tilsvarer volumet av den rekonstituerte Fabrazyme-oppløsningen som skal tilsettes.

Hvis for eksempel det forskrevne rekonstituerte volumet er 14 ml, trekkes 14 ml (2 x 7 ml) fra posen med NaCl-oppløsning.

4. Fjern luftrommet i infusjonsposen ved å trekke luften inn i en sprøyte på 50 ml.
5. Trekk den rekonstituerte oppløsningen langsomt ut av hvert av hetteglassene opp til det totale volumet som kreves.
Når disse mengdene er trukket opp, skal det ikke være skum i det rekonstituerte produktet.
6. Injisér det totale volumet av rekonstituert Fabrazyme-oppløsning forsiktig inn i posen med 0,9 % NaCl-oppløsning.
7. Bland denne Fabrazyme-oppløsningen godt ved å vende infusjonsposen forsiktig eller gni den lett. Ikke rist infusjonsposen kraftig.
8. Den fortynnede oppløsningen skal filtreres gjennom et 0,2 µm in-line-filter med lav proteinbinding under administrering.

5.6 Fylle infusjonsslangen

1. Ta infusjonssystemet ut av emballasjen, og lukk det med rulleklemmen. Koble in-line-filteret til infusjonsslangen.
2. Koble spissen til posen med 0,9 % NaCl-oppløsning, som ikke inneholder Fabrazyme, og fyll infusjonssystemet ved å holde dråpekommeret opp-ned, og åpne klemmen.
3. Fyll hele infusjonssystemet, fjern eventuelle luftbobler, og lukk rulleklemmen.
4. Koble infusjonsposen med Fabrazyme til y-systemet. Hold klemmen lukket.

5.7 Sette inn kanylen i venen

Ved egeninfusjon skal den voksne personen som er til stede under infusjonsøkten, ha fått tilstrekkelig opplæring i teknikken med å sette inn kanyler av infusjonssykepleieren, behandlende lege eller hans/hennes medisinske stedfortreder.

1. Sørg for at det henger noen strimler med tape klare til bruk, og at enden til infusjonssystemet er innenfor rekkevidde. Plasser klorheksidinen i nærheten sammen med noen gaskompresser.
2. Ta infusjonskanylen ut av emballasjen.
3. Få pasienten til å sitte ned og hvile én arm på bordet, helst på et rent klede.
4. Sett på turniké, desinfiser området der kanylen skal settes inn, og la det tørke.

5. Stram huden, og sett inn kanylen med øyet vendt oppover med en liten vinkel gjennom huden og inn i venen. Når kanylen har trengt inn i venen, ser du et "glimt" av blod ved enden av slangen.
6. Sett kanylen ca. 0,5 cm inn i venen for å sikre at den ikke faller ut med én gang. Bruk tape for å holde kanylen på plass. Koble systemet med filter til kanylen.
7. Fjern turnikeet. Slangen fylles nå med blod. Hvis dette ikke skjer, er ikke kanylen plassert riktig i venen. Da må prosessen gjentas med en ny kanyle. Åpne klemmen for 0,9 % NaCl-oppløsning.
8. Juster infusjonshastigheten i henhold til forskrivingen (loggboken, vedlegg 3), og åpne ventilene. Sitt ned og slapp av mens infusjonen skjer.

5.8 Administrering og brukstid

- Sett fra mikrobiologisk perspektiv bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes straks, har brukeren ansvaret for oppbevaring og betingelser før bruk. Når produktet er fortynt i 0,9 % NaCl-oppløsning, er det kjemisk stabilt i opptil 24 timer hvis det oppbevares ved en temperatur mellom 2 °C og 8 °C og holdes unna lys.
- Behandlende lege bestemmer Fabrazyme dose, infusjonshastighet og eventuelle endringer. Behandlingen må ikke endres i hjemmemiljøet med mindre det er medisinsk begrunnet ifølge behandlende lege.
- Når Fabrazyme-infusjonen er blitt fullført, skylles systemet med 0,9 % NaCl-oppløsning med samme hastighet og med kanylen fjernet.

5.9 Klargjøring av Fabrazyme-infusjon med enhet for venetilgang

Når pasienten har sentral venetilgang for tilførsel av Fabrazyme, vil infusjonssykepleieren vise pasienten og/eller omsorgspersonen(e) hvordan enheten skal stelles, hvis ikke dette allerede er blitt demonstrert under infusjoner i sykehus.

Riktig stell av en venetilgang hjemme omfatter regelmessig skylning med heparin for å hindre koagulering og bruk av steril teknikk for å holde enheten fri for smittestoffer.

Pasienten og/eller omsorgspersonen(e) vil bli informert om de følgende nødvendige trinnene:

- Når enheten er i bruk, skal stedet dekket med en transparent tettende bandasje. Det kreves ingen forbindelse når enheten ikke er i bruk.

- Skyll alltid med 5 ml 0,9 % NaCl-oppløsning før og etter bruk.
- Skyll alltid med 5 ml heparin (100 E/ml) etter bruk.

6. SIKKERHETSINFORMASJON FOR FABRAZYME

Se punkt 4 i preparatomtalen (vedlegg 1) for fullstendig sikkerhetsinformasjon for Fabrazyme.

7. MELDING AV BIVIRKNINGER

En uønsket hendelse/bivirkning er en uønsket fysisk, psykologisk eller atferdsmessig hendelse hos en pasient som får administrert et legemiddel, og der hendelsen ikke nødvendigvis har en årsakssammenheng med behandlingen. En alvorlig uønsket hendelse/bivirkning omfatter et forhold som får minst én av disse følgene:

- Resulterer i dødsfall.
- Er livstruende (enhver hendelse der pasienten stod i fare for å dø da hendelsen inntraff – gjelder ikke en hendelse som muligens kunne ført til dødsfall hvis den hadde vært alvorligere).
- Krevde innleggelse på sykehus eller forlengelse av et eksisterende sykehusopphold.
- Fører til vedvarende eller betydelig funksjonshemming/arbeidsuførhet (enhver uønsket hendelse som forårsaket en vesentlig reduksjon av pasientens evne til å utføre normale livsfunksjoner).
- En medfødt anomali / fødselsdefekt.
- Er en viktig medisinsk hendelse (en hendelse som etter kompetent medisinsk vurdering kan skade pasienten, og som kan kreve medisinsk eller kirurgisk intervensjon for å hindre ett av resultatene som er oppgitt ovenfor).

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til sitt regionale legemiddelinformasjonscenter (RELIS). Meldeskjema finnes på www.relis.no/meldeskjema og på www.legemiddelverket.no/meldeskjema. Ved feilbruk eller mistanke om meldepliktige bivirkninger kan du kontakte RELIS i din helseregion. Meldeskjemaet er tilgjengelig på www.relis.no/meldeskjema og www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Du kan i tillegg også kontakte Sanofi Genzyme på pharmacovigilanceNO@sanofi.com eller på tlf.

nr: 46 91 80 01 (kl. 10-14).

Hvis pasienten oppdager at det ble gjort en feil i klargjøringen og/eller administreringen av legemiddelet, skal pasienten eller infusjonssykepleieren informere behandlende lege for å bestemme hensiktsmessige tiltak.

8. YTTERLIGERE INFORMASJON

Preparatomtalen (vedlegg 1) inneholder den fullstendige indikasjonen og ytterligere informasjon om godkjent bruk av Fabrazyme. Oppdatert preparatomtale kan søkes opp på Legemiddelsøk på www.legemiddelverket.no. Ytterligere detaljert informasjon om Fabrazyme finnes på følgende nettsted: Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (se <http://www.ema.europa.eu>).

9. REFERANSER

- [1] Cousins A, Lee P, Rorman D, et al (2008) Home-based infusion therapy for patients with Fabry disease. Br J Nurs 17:653-7
- [2] Hughes DA, Milligan A, Mehta A (2007) Home therapy for lysosomal storage disorders. Br J Nurs 16:1384, 6-9
- [3] Parini R, Pozzi K, Di Mauro S, et al (2010) Intravenous enzyme replacement therapy: hospital vs home. Br J Nurs 19:892-4, 6-8
- [4] Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al (2007) Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. Ann Intern Med 146:77-86
- [5] Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al (2001) Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med 345:9-16
- [6] Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al (2007) Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. J Am Soc Nephrol 18:1547-57

10. VEDLEGG

1. Preparatomtale for Fabrazyme
2. Loggbok

10.1 Preparatomtale for Fabrazyme

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass Fabrazyme inneholder 35 mg agalsidase beta. Etter rekonstituering med 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder hvert hetteglass Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalsidase beta. Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere (se pkt. 6.6).

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass Fabrazyme inneholder 5 mg agalsidase beta. Etter rekonstituering med 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder hvert hetteglass Fabrazyme 5 mg/ml agalsidase beta. Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere (se pkt. 6.6).

Agalsidase beta er en rekombinant form av humant α -galaktosidase A og produseres ved rekombinant DNA-teknikk ved bruk av en pattedyr-cellekultur (ovarier fra kinesiske hamstere - CHO). Aminosyresekvensen i den rekombinante formen, samt nukleotidsekvensen som kodet den, er identisk med den naturlige formen av α -galaktosidase A.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Hvit til offwhite lyofilisert kake eller pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fabrazyme har indikasjon til langsiktig enzym-substitusjonsterapi hos pasienter som har fått diagnosen Fabrys sykdom (α -galaktosidase A-mangel).

Fabrazyme er indisert til voksne, barn og ungdom i alderen 8 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Fabrazyme skal overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av pasienter som har Fabrys sykdom eller andre nedarvede metabolske sykdommer.

Dosering

Anbefalt dose av Fabrazyme er 1 mg /kg kroppsvekt gitt én gang hver 2. uke som intravenøs infusjon.

Lavere doseringsregimer er brukt i kliniske utprøvningsstudier. I en av disse studiene, utført på voksne mannlige pasienter, ble det vist at 0,3 mg/kg annenhver uke etter en initiell dose på 1,0 mg/kg i 6 måneder, vil kunne opprettholde clearance av GL-3 i visse celletyper hos noen pasienter. Klinisk relevans over lang tid er ikke bekreftet for disse funnene (se avsnitt 5.1).

Til å begynne med skal infusjonshastigheten ikke være mer enn 0,25 mg/min (15 mg/time) for å minimalisere muligheten for at det oppstår infusjonsrelaterte reaksjoner. Etter at pasientens toleranse er fastslått, kan infusjonshastigheten økes gradvis ved påfølgende infusjoner.

Infusjon av Fabrazyme hjemme kan vurderes for pasienter som tåler infusjonene godt. Beslutningen om å flytte en pasient til hjemmeinfusjon må tas etter evaluering og anbefaling av behandlende lege. Pasienter som opplever bivirkninger under hjemmeinfusjon, må umiddelbart **stoppe infusjonsprosessen** og få tilsyn av helsepersonell. Påfølgende infusjoner bør kanskje skje på sykehus. Dose og infusjonshastighet må være konstant mens pasienten er hjemme, og må ikke endres uten overvåkning av helsepersonell.

Spesielle populasjoner

Redusert nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere doseringen til pasienter med nyreinsuffisiens.

Redusert leverfunksjon

Det er ikke utført studier hos pasienter med leverinsuffisiens.

Eldre

Sikkerhet og effekt av Fabrazyme hos pasienter over 65 år er ikke påvist, og det kan så langt ikke anbefales noen dosering for disse pasientene.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Fabrazyme hos barn i alderen 0 til 7 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis til barn i alderen 5 til 7 år. Det finnes ingen tilgjengelige data hos barn i alderen 0 til 4 år. Det er ikke nødvendig å justere doseringen til barn fra 8 – 16 år.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende rekonstitusjon og fortykning av dette legemidlet før administrering, se punkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Livstruende overfølsomhet (anafylaktisk reaksjon) overfor virkestoffet, eller ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Immunogenisitet

Da agalsidase beta (r-hαGAL) er et rekombinant protein forventes det at IgG antistoff utvikles hos pasienter med liten, eller ingen gjenværende enzymaktivitet. Størstedelen av pasientene utviklet IgG antistoff til r-hαGAL typisk innen 3 måneder etter den første infusjonen av Fabrazyme. Over tid viste størstedelen av seropositive pasienter i kliniske studier enten en synkende trend i titer (basert på en \geq firedoblet reduksjon

i titer fra toppmålingen til den siste målingen, (40 % av pasientene)), tolerert (ingen detekterbare antistoff bekreftet av 2 påfølgende radioimmunpresipitasjonsmålinger (RIP-assayer) (14 % av pasientene)) eller viste et platå (35 % av pasientene).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Pasienter med antistoffer mot r-hαGAL har en større risiko for å få infusjonsrelaterte reaksjoner. Reaksjonene defineres som en relatert negativ hendelse som oppstår på infusjonsdagen. Disse pasientene må behandles med varsomhet ved gjenadministrasjon av agalsidase beta (se pkt. 4.8). Antistoffstatus må monitoreres regelmessig.

I kliniske studier opplevde sekstisju prosent (67 %) av pasientene minst én infusjonsrelatert reaksjon (se pkt. 4.8). Frekvensen av bivirkningene ble redusert over tid. Pasienter som utvikler milde eller moderate infusjonsrelaterte reaksjoner ved behandling med agalsidase beta under de kliniske studiene, har fortsatt med behandling etter en reduksjon i infusjonshastighet (~0,15 mg/min; 10 mg/time) og forbehandling med antihistaminer, paracetamol, ibuprofen og/eller kortikosteroider.

Hypersensitivitet

Som for alle intravenøse proteinlegemidler kan det forekomme allergilignende overfølsomhetsreaksjoner.

Et lite antall pasienter har opplevd reaksjoner som antyder umiddelbar overfølsomhet (type I - straksreaksjon). Hvis det forekommer alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, bør man overveie å seponere administrasjonen av Fabrazyme, og en passende behandling må påbegynnes. Gjeldende medisinske standarder for øyeblikkelig behandling må overholdes. Med forsiktig reintroduksjon ("rechallenge") har Fabrazyme blitt administrert på nytt til alle de 6 pasientene som testet positiv for IgE antistoff, eller hadde positiv hudtest mot Fabrazyme i en klinisk studie. I denne studien ble reintroduksjonen gjort i form av en innledende lav dose, og ved lavere infusjonshastighet ($1/2$ terapeutisk dose ved $1/25$ av innledende standard anbefalt hastighet). Når pasienten tolererer infusjonen kan dosen økes slik at den når en terapeutisk dose på 1 mg/kg, og infusjonshastigheten kan økes ved å sakte titre opp etter som den tolereres.

Pasienter med fremskredet nyresykdom

Effekten av behandling med Fabrazyme på nyrer kan være begrenset hos pasienter med fremskreden nyresykdom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført, og det er ikke utført in vitro-studier av metabolisme. På grunnlag av sin metabolisme, er agalsidase beta en usannsynlig kandidat for cytokrom P450-formidlede interaksjoner mellom legemidler.

Fabrazyme må ikke administreres sammen med klorokin, amiodaron, monobenzon eller gentamicin på grunn av en teoretisk fare for hemming av intracellulær α-galaktosidase A-aktivitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data fra bruk av agalsidase beta til gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på embryonisk/føtal utvikling (se avsnitt 5.3).

Fabrazyme skal ikke brukes under graviditet hvis ikke det er strengt nødvendig.

Amming

Agalsidase beta kan skilles ut i melk. Siden det ikke foreligger data for virkningen hos nyfødte som utsettes for agalsidase beta via brystmelk, anbefales det å slutte å amme når man bruker Fabrazyme.

Fertilitet

Det er ikke utført studier for å vurdere de mulige virkningene av Fabrazyme på nedsatt fruktbarhet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fabrazyme kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner den dagen Fabrazyme administreres, fordi det kan forekomme svimmelhet, søvnighet, vertigo og synkope (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Siden agalsidase beta (r-h α GAL) er et rekombinant protein, forventes utvikling av IgG-antistoffer hos pasienter med liten eller ingen gjenværende enzymaktivitet. Pasienter med antistoffer mot r-h α GAL har større potensiale til å oppleve infusjonsrelaterte reaksjoner (IAR). Reaksjoner som antyder umiddelbar (Type I) hypersensitivitet er rapportert hos et lite antall pasienter (se pkt. 4.4).

Svært vanlige bivirkninger inkludert kuldegysninger, pyreksi, kuldefølelse, kvalme, oppkast, hodepine og parestesi. Sekstisyv prosent (67 %) av pasientene opplevde minst én infusjonsrelatert reaksjon. Anafylaktiske reaksjoner er rapportert etter markedsføring.

Tabell med liste over bivirkninger

Bivirkninger rapportert fra kliniske studier med totalt 168 pasienter (154 menn og 14 kvinner) behandlet med Fabrazyme administrert i en dose på 1 mg/kg annenhver uke i minst én infusjon i opptil maksimum 5 år. Bivirkningene er oppført etter organklassesystem og frekvens (svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$ og mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$) i tabellen nedenfor. Forekomsten av en bivirkning hos en enkelt pasient defineres som mindre vanlig i lys av det relativt lave antall pasienter som ble behandlet. Bivirkninger som bare ble rapportert i perioden etter markedsføring er også inkludert i tabellen nedenfor under frekvenskategorien ”ikke kjent” (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Alvorlighetsgraden av bivirkningene var for det meste mild til moderat:

Forekomst av bivirkninger forbundet med Fabrazyme behandling

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		nasofaryngitt	rhinitt	
Forstyrrelser i immunsystemet				anafylaktoid reaksjon
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, parestesi	svimmelhet, somnolens, hypoestesi, sviende følelse, letargi, synkope	hyperestesi, tremor	
Øyesykdommer	---	økt lakrimasjon	øyepruritt, okular hyperemi	
Sykdommer i øre og labyrint	---	tinnitus, vertigo	aurikulær hevelse, øresmerte	
Hjertesykdommer	---	takykardi, palpitasjoner, bradykardi	sinus bradykardi	
Karsykdommer	---	rødming hypertensjon, pallor, hypotensjon, hetebølge	perifer kulde	---
Sykdommer I respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	---	dyspné, nasal kongestion, tett hals, hiving etter pusten, hoste, forverret dyspné	bronkospasme, faryngolaryngeal smerte, rhinoré, taypné, kongestion i øvre luftveier	hypoksi
Gastrointestinale sykdommer	kvalme, oppkast	abdominalsmerte, smerte øverst i abdomen, abdominalt ubehag, mageubehag, hypoestesi oral, diaré	dyspepsi, dysfagi	---
Hud- og underhudssykdommer	---	pruritt, urticaria, utslett, erytem, pruritt generalisert, angioneurotisk ødem, hevelse i ansiktet, utslett makulopapulært	livedo reticularis, erytemøst utslett, pruritisk utslett, misfarget hud, ubehag i huden	Leukocytoklastisk vaskulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	---	Smerte i lemmene, myalgi, ryggsmerte, muskelkramper, artralgi, stramme	smerte i muskler og skjelett	---

		muskler, stivhet i muskler og skjelett		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	kulderystelser, pyreksi, fryser	tretthet, ubehag i brystet, kjenner seg varm, ødem perifert, smerte, asteni, brystsmerte, ansiktsødem, hypertermi	Kjenner seg varm og kald, influensalignende symptomer, smerte på infusjonsstedet, reaksjon på infusjonsstedet, trombose på injeksjonsstedet, malaise, ødem	---
Undersøkelse				Nedsatt oksygen metning
Til denne tabellens formal defineres ≥ 1 % som reaksjoner som opptrer hos 2 eller flere pasienter. Terminologien er basert på MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).				

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner besto som oftest av feber og frysninger. Andre symptomer inkluderte mild eller moderat dyspné, hypoksi (nedsatt oksygen metning) tranghet i halsen, ubehag i brystet, rødming, pruritt, urtikari, ansiktsødem, angioneurotisk ødem, rinitt, bronkospasme, takypné, hiving etter pusten, hypertensjon, hypotensjon, takykardi, palpitasjoner; magesmerter, kvalme, oppkast; infusjonsrelatert smerte, bl.a. smerte i ekstremiteter, myalgi; og hodepine.

De infusjonsrelaterte reaksjonene ble håndtert ved å redusere infusjonshastigheten sammen med administrasjon av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, antihistaminer og/eller kortikosteroider. Sekstisju prosent (67 %) av pasientene opplevde minst én infusjonsrelatert reaksjon. Frekvensen på disse reaksjonene ble redusert over tid. De fleste av disse reaksjonene kan tilskrives utvikling av IgG-antistoffer og/eller komplementaktivering. Hos et begrenset antall pasienter ble det påvist IgE-antistoffer (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Begrenset informasjon fra kliniske studier antyder at sikkerhetsprofilen på Fabrazymebehandling hos pediatrike pasienter i alderen 5-7 år, behandlet med 0,5 mg/kg annenhver uke eller 1,0 mg/kg hver 4. uke er tilsvarende den for pasienter (over 7 år gamle) behandlet med 1,0 mg/kg annenhver uke.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I kliniske studier ble det brukt doser inntil 3 mg/kg kroppsvekt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, enzymer. ATC kode: A16AB04.

Fabrys sykdom

Fabrys sykdom er en arvelig heterogen og multisystemisk progredierende sykdom som rammer både kvinner og menn. Sykdommen karakteriseres ved mangel på α -galaktosidase. Redusert eller manglende α -galaktosidaseaktivitet resulterer i akkumulering av GL-3 i lysosomene i mange celletyper, inklusive endotel- og parenkymceller, og fører i siste instans til livstruende klinisk svekkelse som følge av nyre-, hjerte- og cerebrovaskulære komplikasjoner.

Virkningsmekanisme

Grunnlaget for enzymsubstitusjonsterapi er å gjenopprette nivået av enzymaktivitet tilstrekkelig for å fjerne akkumulert substrat i organvev, og på denne måten forhindre, stabilisere eller reversere den progressive reduksjonen i disse organenes funksjon før det har oppstått uopprettelig skade.

Etter en intravenøs infusjon fjernes agalsidase beta raskt fra sirkulasjonen og tas opp av vaskulære endotel- og parenkymceller i lysosomene, sannsynligvis gjennom mannose-6 fosfat, mannose og asialoglykoproteinreseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet på Fabrazyme ble evaluert i to studier med barn, én dosefinnende studie, to dobbeltblinde placebokontrollerte studier, og én åpen forlengelsesstudie hos både mannlige og kvinnelige pasienter. I den dosefinnende studien ble virkningene av 0,3, 1,0 og 3,0 mg/kg én gang hver 2. uke og 1,0 og 3,0 mg/kg én gang annenhver dag vurdert. En reduksjon i GL-3 ble observert i nyrer, hjerte, hud og plasma ved alle doseringer. Plasma GL-3 ble klarert på en doseavhengig måte, men var mindre konsistent i dosen på 0,3 mg/kg. I tillegg var infusjonsrelaterte reaksjoner doseavhengige.

I den første placebokontrollerte kliniske studien var Fabrazyme effektiv når det gjaldt å fjerne GL-3 fra det vaskulære endotelet i nyrene etter 20 uker med behandling. Denne clearance ble oppnådd hos 69 % (20/29) av pasientene som ble behandlet med Fabrazyme, men ikke hos noen av placebopasientene ($p < 0.001$). Dette funnet ble også støttet av en statistisk betydelig reduksjon av GL-3-inkluderinger i nyre, hjerte og hud totalt, og i de enkelte organene i pasienter behandlet med agalsidase beta sammenlignet med placebo-pasienter ($p < 0.001$). Fortsatt clearance av GL-3 fra vaskulært endotel i nyrene ved behandling med agalsidase beta ble ytterligere påvist i den åpne forlengelsen av denne studien. Dette ble oppnådd hos 47 av de 49 pasientene (96 %) med tilgjengelig informasjon ved måned 6, og hos 8 av de 8 pasientene (100 %) med tilgjengelig informasjon ved slutten av studien (inntil totalt 5 års behandling). Clearance på GL-3 ble dessuten oppnådd i flere andre celletyper fra nyrene. Plasma GL-3-nivået normaliserte seg raskt med behandling, og holdt seg normalt i 5 år.

Nyrefunksjon målt med glomerulær filtrasjonshastighet og serumkreatinin samt proteinuri, holdt seg stabil hos størstedelen av pasientene. Effekten av behandling med Fabrazyme på nyrefunksjonen var imidlertid begrenset hos noen pasienter med framskreden nyresykdom.

Selv om det ikke er utført noen spesifikk studie for å vurdere effekten på neurologiske tegn og symptomer, indikerer resultatene også at pasienter kan oppnå redusert smerte og bedre livskvalitet når de får enzymerstatningsterapi.

En annen dobbelblind, placebokontrollert studie av 82 pasienter ble utført for å finne ut om Fabrazyme ville redusere forekomsten av nyre-, hjerte- eller cerebrovaskulær sykdom eller død. Forekomsten av kliniske tilfeller var betydelig lavere blant pasienter behandlet med Fabrazyme sammenlignet med pasienter som fikk placebo (risikoreduksjon = 53 % intent-to-treat populasjon ($p=0,0577$)). Risikoreduksjon = 61 % per-protokoll populasjon ($p=0,0341$)). Dette resultatet var konsistent i nyre-, hjerte- og cerebrovaskulære tilfeller.

Resultatene av studiene indikerer at behandling med Fabrazyme ved 1 mg/kg annenhver uke gir klinisk utbytte på viktige kliniske resultater hos pasienter med tidlig og framskreden Fabrys sykdom. Fordi denne tilstanden er sakte progressiv, kan tidlig deteksjon og behandling være kritisk for å oppnå det beste resultatet.

I en tilleggsstudie ble 21 mannlige pasienter inkludert for observasjon av GL3-clearance i nyre- og hudvev ved et annet doseregime. Etter behandling med 1 mg/kg annenhver uke i 24 uker, var et doseregime på 0,3 mg/kg annenhver uke i 18 måneder tilstrekkelig til å opprettholde clearance av cellulært GL-3 i nyrenes kapillære endotel, i andre typer celler i nyrene og i huden (overfladisk kapillært hudendotel) hos flertallet av pasientene. Likevel kan IgG antistoffer ved lavere doseringer spille en rolle med hensyn til GL-3-clearance hos noen pasienter. På grunn av begrensninger i studiedesign (lavt antall pasienter), kan det ikke trekkes noen definitiv konklusjon om vedlikeholdsdosering. Men, disse funnene tyder på at det hos noen pasienter etter en initiell ”debulking”-dose på 1,0 mg/kg annenhver uke kan være tilstrekkelig med 0,3 mg/kg annenhver uke for å opprettholde clearance av GL-3.

Etter markedsføring ble det innhentet erfaring med pasienter som startet behandlingen med en dose på 1 mg/kg hver 2. uke, og deretter fikk en redusert dose i en utvidet periode. Hos noen av disse pasientene ble en økning i noen av følgende symptomer rapportert spontant: smerte, parestesi og diaré samt manifestasjoner for hjerte, sentralnervesystem og nyrer. Disse rapporterte symptomene ligner det naturlige forløpet til Fabrys sykdom.

Pediatrik populasjon

I en åpne pediatrik studie hadde seksten pasienter med Fabrys sykdom (fra 8 til 16 år gamle, 14 gutter, 2 jenter) blitt behandlet med 1,0 mg/kg annenhver uke i ett år. Clearance på GL-3 i det overflatiske vaskulærendotelet i huden ble oppnådd hos alle de pasientene som hadde akkumulert GL-3 ved baseline. De to kvinnelige pasientene hadde liten eller ingen GL-3-akkumulasjon i det overflatiske vaskulærendotelet i huden ved baseline, og derfor gjaldt denne konklusjonen bare for de mannlige pasientene.

I en annen 5-årig åpen pediatrik studie ble 31 mannlige pasienter i alderen 5 til 18 år randomisert før utbrudd av kliniske symptomer som involverte viktige organer og behandlet med to lavere doseringsregimer med agalsidase beta, 0,5 mg/kg annenhver uke eller 1,0 mg/kg hver 4. uke. Resultatene var like i de to behandlingsgruppene. Overfladisk kapillært hudendotel GL-3 skår ble redusert til null eller vedlikeholdt ved null ved alle tidspunkter etter baseline ved behandling hos 19/27 pasienter som fullførte studien uten doseøkning. Både baseline og 5-årige nyrebiopsier ble innhentet i en undergruppe på 6 pasienter: hos alle ble kapillært nyreendotel GL-3 skår redusert til null, men store variable effekter ble observert i podocyt GL-3, med en reduksjon hos 3 pasienter. Ti (10) pasienter oppnådde per protokoll doseøkningskriterie, to (2) hadde en doseøkning i forhold til anbefalt dose på 1,0 mg/kg annenhver uke.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs injeksjon med agalsidase beta til voksne i doser på 0,3 mg, 1 mg og 3 mg/kg kroppsvekt økte AUC-verdiene mer enn proporsjonalt med doseringen på grunn av en reduksjon i clearance, hvilket indikerte en metning av clearance. Eliminasjonshalveringstid var doseuavhengig og varierte fra 45 til 100 minutter.

Etter intravenøs injeksjon med agalsidase beta til voksne med en infusjonstid på cirka 300 minutter og med en dose på 1 mg per kilo kroppsvekt to ganger i uken, varierte gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner (C_{max}) mellom 2000-3500 ng/ml, mens AUC_{inf} varierte fra 370-780 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$. V_{ss} varierte fra 8,3-40,8 l, plasma-clearance fra 119-345 ml/min og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid fra 80-120 minutter.

Agalsidase beta er et protein og forventes å degradere metabolsk gjennom peptidhydrolyse. Følgelig forventes det ikke at nedsatt leverfunksjon skal påvirke farmakokinetikken til agalsidase beta på noen klinisk signifikant måte. Renal eliminering av agalsidase beta er ansett å være en mindre vesentlig eliminasjonsvei.

Pediatrik populasjon

Fabrazymes farmakokinetikk ble også evaluert i to pediatrike studier. I en av disse studiene ble 15 pediatrike pasienter med tilgjengelige farmakokinetiske data, i alderen 8,5 til 16 år gamle som veide fra 27,1 til 64,9 kg behandlet med 1,0 mg/kg annenhver uke. Vekt hadde ingen innflytelse på agalsidase betaclearance i denne populasjonen. Baseline CL var 77 ml/min med et V_{ss} på 2,6 l, halveringstiden var 55 min. Etter IgG serokonversjon ble CL redusert til 35 ml/min. V_{ss} økte til 5,4 l, og halveringstiden økte til 240 min. Nettoeffekten av disse forandringene etter serokonversjon var en økning i eksponeringen på 2- til 3-dobbel basert på AUC og C_{max} . Det ble ikke sett uventede sikkerhetsproblemer hos pasienter med en økning i eksponering etter serokonversjon.

I en annen studie med 30 pediatrike pasienter med tilgjengelige farmakokinetiske data, i alderen 5 til 18 år, behandlet med to lavere doseringsregimer på 0,5 mg/kg annenhver uke og 1,0 mg/kg hver 4. uke, var gjennomsnittlig CL henholdsvis 4,6 og 2,3 ml/min/kg. Etter IgG serokonversjon var det ingen synlig forandring i CL (henholdsvis +24 % og +6 %), mens V_{ss} var henholdsvis 1,8 og 2,2 ganger større. Nettoeffekten var en liten reduksjon i C_{max} (opptil henholdsvis -34 % og -11 %) og ingen forandring i AUC (henholdsvis -19 % og -6 %)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data avslører ikke noen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved enkel og gjentatt dosering embryonisk og foster-toksisitet. Det er ikke utført studier med hensyn til andre utviklingstrinn. Gentoksisk og karsinogent potensiale forventes ikke.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatheptahydrat

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler i samme infusjon.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Rekonstituerte og fortynnede oppløsninger

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes øyeblikkelig. Hvis det ikke brukes øyeblikkelig, er lagring under bruk og forholdene før anvendelse brukerens eget ansvar. Den rekonstituerte oppløsningen kan ikke lagres og skal umiddelbart fortynnes, kun den fortynnede oppløsningen kan oppbevares i inntil 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Fabrazyme 35 mg leveres i klare Type I 20 ml hetteglass. Lukningen består av en silikonisert butylpropp og en aluminiumsforsegling med plasthette.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hetteglass per eske.
Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Fabrazyme 5 mg leveres i klare Type I 5 ml hetteglass. Lukningen består av en silikonisert butylpropp og en aluminiumsforsegling med plasthette.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hetteglass per eske.
Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker, fortynnes med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske og deretter gis ved intravenøs infusjon.

Bruk aseptisk teknikk

Regn ut antall hetteglass som skal rekonstitueres basert på den enkelte pasientens vekt, og ta nødvendig antall hetteglass ut av kjøleskapet slik at de kan oppnå romtemperatur (beregnet ca. 30 minutter). Hvert hetteglass med Fabrazyme er kun til engangsbruk.

Rekonstituering

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Rekonstituer hvert hetteglass Fabrazyme 35 mg med 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker. Unngå at vannet til injeksjonsvæsker treffer pulveret med kraft, unngå også at oppløsningen skummer. Dette gjøres ved å sakte tilsette vannet til injeksjonsvæsker dråpevis ned langs innsiden av hetteglasset, og ikke direkte på den lyofiliserte kaken. Rull og vipp hvert hetteglass forsiktig. Ikke snu, sving eller rist på hetteglasset.

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Rekonstituer hvert hetteglass Fabrazyme 5 mg med 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker. Unngå at vannet til injeksjonsvæsker treffer pulveret med kraft, unngå også at oppløsningen skummer. Dette gjøres ved å sakte tilsette vannet til injeksjonsvæsker dråpevis ned langs innsiden av hetteglasset, og ikke direkte på den lyofiliserte kaken. Rull og vipp hvert hetteglass forsiktig. Ikke snu, sving eller rist på hetteglasset.

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 5 mg agalsidase beta per ml, og er en klar, fargeløs oppløsning. pH-verdien til den rekonstituerte oppløsningen er ca. 7,0. Før ytterligere fortykning må hvert hetteglass kontrolleres. Det sjekkes at oppløsningen ikke inneholder partikler, og at den ikke er misfarget. Ikke bruk oppløsningen dersom den er misfarget eller inneholder fremmedlegemer.

Etter rekonstituering anbefales det at hetteglassene fortyknes omgående for å minimalisere dannelse av proteinpartikler over tid.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Fortynning

Fabrazyme 35 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Før tilsetning av det rekonstituerte volumet med Fabrazyme som pasientdosen krever, anbefales det å fjerne et tilsvarende volum med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske fra infusjonsposen.

Fjern luftrommet i infusjonsposen for å minimalisere luft/væske-grensesnittet.

Trekk sakte ut 7,0 ml (lik 35 mg) av den rekonstituerte oppløsningen fra hvert hetteglass inntil det totale volum som kreves til pasientdosen. Ikke bruk filternåler, og unngå at oppløsningen skummer.

Deretter skal den rekonstituerte oppløsningen injiseres sakte direkte inn i 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (ikke i gjenværende luftrom) til en endelig konsentrasjon på mellom 0,05 mg/ml og 0,7 mg/ml. Regn ut totalt volum på 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (mellom 50 og 500 ml) basert på den individuelle dosen. Til doser på under 35 mg skal du bruke minimum 50 ml, til doser på 35 til 70 mg brukes minimum 100 ml, til doser på 70 til 100 mg brukes minimum 250 ml, og til doser over 100 mg brukes bare 500 ml. Snu infusjonsposen forsiktig opp ned eller masser posen lett for å blande den fortyndede oppløsningen. Ikke rist på eller beveg infusjonsposen for mye.

Fabrazyme 5 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Før tilsetning av det rekonstituerte volumet med Fabrazyme som pasientdosen krever, anbefales det å fjerne et tilsvarende volum med 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske fra infusjonsposen.

Fjern luftrommet i infusjonsposen for å minimalisere luft/væske-grensesnittet.

Trekk sakte ut 1,0 ml (lik 5 mg) av den rekonstituerte oppløsningen fra hvert hetteglass inntil det totale volum som kreves til pasientdosen. Ikke bruk filternåler, og unngå at oppløsningen skummer.

Deretter skal den rekonstituerte oppløsningen injiseres sakte direkte inn i 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (ikke i gjenværende luftrom) til en endelig konsentrasjon på mellom 0,05 mg/ml og 0,7 mg/ml. Regn ut totalt volum på 0,9 % natriumklorid infusjonsvæsken (mellom 50 og 500 ml) basert på den individuelle dosen. Til doser på under 35 mg skal du bruke minimum 50 ml, til doser på 35 til 70 mg brukes minimum 100 ml, til doser på 70 til 100 mg brukes minimum 250 ml, og til doser over 100 mg brukes bare 500 ml. Snu infusjonsposen forsiktig opp ned eller masser posen lett for å blande den fortynnede oppløsningen. Ikke rist på eller beveg infusjonsposen for mye.

Administrasjon

Det anbefales å administrere den fortynnede oppløsningen gjennom et lavt proteinbindende 0,2 µm in-line filter for å fjerne proteinpartikler, noe som ikke vil føre til tap av agalsidase beta-aktivitet. Til å begynne med skal infusjonshastigheten ikke være mer enn 0,25 mg/min (15 mg/time) for å minimalisere den potensielle forekomsten av infusjonsrelaterte reaksjoner. Etter at pasientens toleranse er fastslått, kan infusjonshastigheten økes gradvis ved påfølgende infusjoner.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER (NUMRE)

EU/1/01/188/001 Fabrazyme 35 mg 1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/01/188/002 Fabrazyme 35 mg 5 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/01/188/003 Fabrazyme 35 mg 10 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/01/188/004 Fabrazyme 5 mg 1 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/01/188/005 Fabrazyme 5 mg 5 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/01/188/006 Fabrazyme 5 mg 10 hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

9. DATO FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første autorisasjon: 3. august 2001

Dato for siste fornyelse: 3. august 2006

10. OPPDATERINGSDATO

26.01.2017

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

10.2 Loggbok

Loggbok for Fabrazyme®-hjemmeinfusjon

Generelle opplysninger (skal fylles ut av behandlende lege)

Nødnummer:

KONTAKTOPPLYSNINGER		
Pasient	Navn:	
	Fødselsdato:	
	Adresse:	
	Postnummer/poststed:	
	Telefon:	
Kontaktopplysninger for pasientens omsorgsperson	Navn:	
	Adresse:	
	Postnummer/poststed:	
	Telefon:	
Sykepleier	Navn:	
	Organisasjon:	
	Adresse:	
	Postnummer/poststed:	
	Telefon:	
Behandlende lege	Navn:	
	Sykehus:	
	Adresse:	
	Postnummer/poststed:	
	Telefon:	
	Nødnummer	
Apotek	Navn:	
	Adresse:	
	Postnummer/poststed:	
	Telefon:	

Opplysninger om administrering (skal fylles ut av behandlende lege)

Fabrazyme administrert siden	Dato (dd-mmm-åååå):
Første infusjon hjemme	Dato (dd-mmm-åååå):
Fabrazyme-doseringsregime - Dose	
- Hyppighet	
- Infusjonshastighet	
- Nødvendig rekonstituert volum (ml)	
- Totalt volum i infusjonsposen (ml)	
Medisiner til forbehandling (hvis aktuelt)	
Årsaker til infusjon av Fabrazyme hjemme	
Funn og tiltak fra innledende samtale	
Angi støtte som skal gis av infusjonssykepleier hjemme	

Nødvendige tiltak ved en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon

(skal fylles ut av behandlende lege)

<p>1. Stopp infusjonen</p>	
<p>2. Ring det nasjonale nødnummeret</p> <ul style="list-style-type: none"> - Telefonnummer 	
<p>3. Ring legen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Telefonnummer - Telefonnummer (24 t) - Navnet til legen - Navnet til klinikken - Adresse 	
<p>Medisin for akutte situasjoner, inkludert dose</p>	
<p>Pasientens kontaktperson som skal varsles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Navn - Telefonnummer 	

Fyll ut dette skjemaet for hver infusjonsøkt

- Pasienten og/eller omsorgsperson(er) er blitt informert om risikoer forbundet med hjemmeinfusjon av Fabrazyme, og det er gitt tilfredsstillende opplæring i bruk av medisin for akutte situasjoner.
- Ved enhver infusjonsrelatert reaksjon må **infusjonen stanses straks**
- Nødvendige tiltak ved en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon, **inkludert kontaktopplysninger**, er angitt i loggboken. Ha disse opplysningene lett tilgjengelig under infusjonsprosedyren.

Infusjonsdata

Dato for infusjon	Dato (dd-mmm-åååå):
Pasientens generelle helsetilstand – Beskriv alle eventuelle nye helseproblemer du nå opplever før infusjonen	
Dose	
Nødvendig rekonstituert volum (ml)	
Antall hetteglass brukt	5 mg-hetteglass: 35 mg-hetteglass:
Administrasjonens varighet	
Administrasjonshastighet	
Eventuelle problemer/merknader knyttet til infusjonen (inkludert infusjonsrelatert(e) reaksjon(er), tiltak som er truffet og resultat)	
Navnet til personen som er ansvarlig for infusjonen, og dato - Sykepleier - Omsorgsperson (hvis forskjellig fra personen ovenfor)	