

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя Комитета  
контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан  
от «\_16\_»\_02\_\_2016 г.  
№ 106

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Фабразим<sup>®</sup>**

**Торговое название**  
Фабразим<sup>®</sup>

**Международное непатентованное название**  
Агалзидаза бета

**Лекарственная форма**  
Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 5 мг и 35 мг

**Состав**  
*активное вещество* - агалзидаза бета 5 мг или 35 мг,  
*вспомогательные вещества*: маннитол, натрия гидрофосфата моногидрат,  
натрия дигидрофосфата гептагидрат.

**Описание**  
Порошок или плотная масса белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**  
Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушения обмена веществ. Ферментные препараты. Агалзидаза бета.  
Код АТХ А16АВ04.

**Фармакологические свойства**  
**Фармакокинетика**

После внутривенного введения агалзидазы бета в дозе 0,3 мг, 1 мг, 3 мг/кг массы тела значение АUC (площади под кривой концентрация-время) увеличивалось больше чем пропорционально дозе, за счет уменьшения

выведения, что указывает на насыщаемость выведения. Период полувыведения зависит от дозы и составляет от 45 до 100 минут.

После внутривенного введения Фабразима<sup>®</sup> во время инфузии, составляющей примерно 300 минут, и в дозе 1 мг/кг веса тела 1 раз в 2 недели среднее значение максимальной плазменной концентрации,  $C_{max}$  колебалось от 2000 до 3500 нг/мл, при  $AUC_{inf}$  составлявшей от 370 до 780  $\mu\text{г}\cdot\text{мин}/\text{мл}$ .  $V_{ss}$  (объем распределения в равновесном состоянии) колебался от 0,12 до 0,57 л/кг, плазменный клиренс – от 1,7 до 4,9 мл/мин/кг и среднее значение элиминационного периода полувыведения – от 80 до 120 минут.

Агалзидаза бета является белком и ожидается, что она должна разрушаться метаболическим путем пептидного гидролиза. В связи с этим ожидается, что нарушения функции печени не повлияют на фармакокинетику агалзидазы бета в клинически значимой степени. Выведение через почки агалзидазы бета считается малосущественным путем для ее удаления из крови.

### **Фармакодинамика**

Фабразим<sup>®</sup> применяется при болезни Фабри, которая является гетерогенным и полисистемным заболеванием, характеризующимся недостаточностью  $\alpha$ -галактозидазы, лизосомальной гидралазы, которая катализирует гидролиз гликофинголипидов, в частности глоботриаозилцерамида (globotriaosylceramide-GL-3). Уменьшение или отсутствие активности  $\alpha$ -галактозидазы приводит к накоплению GL-3 во многих типах клеток, включая эндотелиальные и паренхиматозные клетки. Ферментозаместительная терапия проводится с целью восстановления активности фермента до уровня, достаточного для осуществления гидролиза накопленного субстрата.

После внутривенного введения Фабразима<sup>®</sup>, агалзидаза бета быстро уходит из системного кровотока и, по-видимому, через маннозно-6-фосфатные и асиалогликопротеиновые рецепторы поступает в лизосомы эндотелиальных и паренхиматозных клеток.

Во время пострегистрационного применения, были получены новые данные, касающиеся пациентов, начинавших лечение с дозы 1 мг/кг каждые две недели и затем получавших сокращенные дозы в течение длительного периода. У некоторых из этих пациентов неожиданно обнаружили симптомы, аналогичные симптомам, свойственным естественному течению болезни Фабри, среди них: боль, парестезия и диарея, также как проявления со стороны сердца, центральной нервной системы и почек.

### **Показания к применению**

– длительная ферментозаместительная терапия у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри (недостаточность  $\alpha$ -галактозидазы А) (для взрослых и детей в возрасте 8 лет и старше)

## **Способ применения и дозы**

Лечение болезни Фабри должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт ведения пациентов с болезнью Фабри или другими врожденными метаболическими заболеваниями.

Рекомендуемая доза Фабразима<sup>®</sup> для взрослых (до 65 лет) и детей 8 лет и старше составляет 1 мг/кг массы тела и вводится каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии.

Начальная скорость инфузии не должна превышать 0,25 мг/мин (15 мг/час).

После установления толерантности, скорость инфузии может быть увеличена постепенно с последующими инфузиями.

У пациентов с почечной недостаточностью коррекции режима дозирования не требуется, т.к. исследований у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось.

Безопасность и эффективность Фабразима<sup>®</sup> у детей моложе 8 лет и у лиц старше 65 лет не установлены, и в настоящее время отсутствуют рекомендации по режиму дозирования у данных пациентов.

### *Инструкция по применению – растворение, разбавление и введение препарата*

Порошок для приготовления концентрата раствора для внутривенного вливания должен быть растворен водой для инъекций, разбавлен 0.9% раствором хлорида натрия для внутривенного вливания и введен пациенту путем внутривенного вливания.

С точки зрения микробиологической безопасности, препарат должен быть использован непосредственно после разбавления.

Препарат должен быть разбавлен соответствующим образом; разбавленный раствор может храниться до 24 часов при температуре 2 °С – 8 °С.

Приготовление препарата осуществлять в асептических условиях

Необходимо определить требуемую дозу, основываясь на весе пациента.

Достать необходимые флаконы из холодильника для того, чтобы они достигли комнатной температуры (примерно на 30 минут). Каждый флакон Фабразима<sup>®</sup> предназначен только для однократного использования.

#### *Растворение*

1. Растворите содержимое каждого из флаконов Фабразима<sup>®</sup> (5 мг) в 1,1 мл воды для инъекций или (35 мг) в 7,2 мл воды для инъекций. При этом необходимо избегать сильного воздействия струи воды для инъекций на порошок. Избегать вспенивания. Добавление воды осуществляется медленно по каплям на внутреннюю поверхность флакона, а не на лиофилизированную таблетку. Осторожно покрутить и покачать флакон. Нельзя переворачивать и трясти флакон, а также допускать сильное вращение.
2. Полученный раствор порошка содержит 5 мг агалзидазы бета в 1 мл, и представляет собой прозрачный бесцветный раствор. Значение рН раствора составляет около 7.0. Перед дальнейшим разбавлением

необходимо произвести визуальную оценку раствора порошка в каждом из флаконов на предмет присутствия твердых частиц и изменения цвета. Раствор, изменивший окраску или содержащий твердые частицы использовать нельзя.

3. После растворения рекомендуется немедленно произвести дальнейшее разбавление раствора для того, чтобы избежать образования твердых белковых частиц.
4. Все неиспользованные препараты или отходы должны быть утилизированы согласно местным требованиям.

#### *Разбавление*

1. Перед добавлением необходимого количества раствора порошка Фабразима<sup>®</sup> рекомендуется отобрать равный объем 0.9% раствора хлорида натрия для внутривенного вливания из инфузионного мешка.
2. Для того, чтобы минимизировать поверхность соприкосновения жидкости с воздухом необходимо удалить из инфузионного мешка воздушные прослойки.
3. Медленно отобрать по 1,0 мл (что эквивалентно 5 мг) или 7.0 мл (что эквивалентно 35 мг) раствора порошка из каждого из флаконов до достижения общего объема раствора, требуемого для данного пациента. Не использовать иглы с фильтром. Избегать вспенивания.
4. Затем медленно ввести раствор порошка непосредственно в 0.9% раствор хлорида натрия для внутривенного вливания (а не в оставшиеся воздушные прослойки) до достижения конечной концентрации препарата от 0.05 мг/мл до 0.7 мг/мл. Определить суммарный объем 0.9% раствора хлорида натрия для внутривенного вливания (от 50 до 500 мл), основываясь на индивидуальной дозировке. Для дозировок, меньших, чем 35 мг использовать 50 мл раствора, для дозировок от 35 до 70 мг использовать 100 мл раствора, для дозировок от 70 до 100 мг использовать 250 мл раствора и для дозировок, превышающих 100 мг, использовать 500 мл. После этого плавно перевернуть или слегка помассировать инфузионный мешок для перемешивания разбавленного раствора. Нельзя трясти и чрезмерно взбалтывать инфузионный мешок.

#### *Введение препарата*

Рекомендуется вводить препарат пациентам при помощи капельницы, оборудованной встроенным фильтром с диаметром пор 0.2 мкм, обладающим пониженной способностью к связыванию белков. Такой фильтр способен удалить любые твердые белковые частицы и при этом не вызвать потерю активности агалтидазы бета. Исходная скорость вливания не должна превышать 0.25 мг/мин (15 мг/час). Это позволяет минимизировать опасность возникновения реакций на внутривенное вливание. При последующих инфузиях препарата скорость вливания может быть постепенно увеличена.

Для пациентов, хорошо переносящих инфузии, может рекомендоваться проведение инфузий Фабразима в домашних условиях. Решение о переходе

на домашние инфузии принимается после оценки и рекомендации лечащего врача. Выполнение инфузий больным, либо ухаживающим за ним человеком, требует специального обучения у профессионального медика в условиях клиники. Пациент или ухаживающий за ним человек инструктируются по технике проведения инфузий и ведению дневника лечения.

Пациенты, у которых наблюдаются нежелательные реакции во время домашних инфузий, должны **немедленно прекратить выполнение инфузий** и обратиться к врачу. Последующие инфузии следует проводить в больнице. При проведении инфузий на дому доза и скорость проведения инфузии должны оставаться на том же уровне и не меняться без наблюдения врача.

### **Побочные действия**

*Очень часто ( $\geq 1/10$ )*

- головная боль, парестезия
- тошнота, рвота
- озноб, лихорадка, ощущение холода

*Часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )*

- воспаление носоглотки
- головокружение, сонливость, гипестезия, чувство жжения заторможенность, обморок
- повышенное слезотечение
- шум в ушах, вертиго
- тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия
- бледность либо покраснение кожных покровов, гипертензия, гипотензия, приливы крови
- одышка, чувство заложенности носа, чувство стеснения в горле, хрипы, кашель, затрудненное дыхание
- абдоминальные боли, боль в верхней части живота, желудочно-кишечный дискомфорт, оральная гипестезия, диарея
- зуд, крапивница, сыпь, эритема, зуд генерализованный, ангионевротический отёк, отёк лица, макулопапулёзная сыпь
- боль в конечностях, мышечная боль, боль в спине, мышечный спазм, боль в суставах, мышечное напряжение, скелетно-мышечная скованность
- утомляемость, дискомфорт и боль в груди, ощущение жара, периферический отёк, боль, астения, отёк лица, гипертермия

*Не часто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )*

- ринит
- гиперестезия, тремор
- зуд и покраснение глаз
- отек уха, боль в ушах
- синусовая брадикардия
- чувство холода в конечностях

- бронхоспазм, фаринголарингеальная боль, ринорея, тахипноэ, заложенность верхних дыхательных путей
- диспепсия, нарушение глотания
- сетчатое ливедо, эритематозная сыпь, зудящая сыпь, нарушение окраски кожи, кожный дискомфорт
- скелетно-мышечная боль
- чувство жара и холода, гриппоподобное состояние, боль в месте внутривенного вливания, реакция в месте внутривенного введения, свертывание крови в месте инъекции, дисфория, отек

*Частота неизвестна*

- анафилактоидная реакция
- гипоксия
- лейкоцистокластический васкулит
- уменьшение кислородной насыщенности

### Описание отдельных побочных реакций

#### *Инфузионные реакции*

Реакции, связанные с инфузией, чаще всего представляли собой лихорадку и озноб. Дополнительные симптомы включали легкую или умеренную одышку, гипоксию (уменьшенное кислородное насыщение), сжатие горла, дискомфорт в груди, покраснение, зуд, крапивницу, отек лица, ангионевротический отек, ринит, бронхоспазм, тахипноэ, хрипы, гипертонию, гипотонию, тахикардию, сердцебиение, абдоминальную боль, тошноту, рвоту, боль связанную с инфузией, в том числе, боли в конечностях, миалгию и головную боль.

Реакции, связанные с инфузией, контролировались снижением скорости инфузии совместно с применением нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, антигистаминных препаратов и/или кортикостероидов. Шестьдесят семь процентов (67%) пациентов испытывали, по меньшей мере, одну реакцию, связанную с инфузией. Частота реакций со временем уменьшается. Большинство из этих реакций могут быть отнесены к образованию IgG антител и/или активации комплемента. IgE антитела присутствовали у ограниченного числа пациентов

#### Применение в педиатрии

Ограниченная информация позволяет предположить, что профиль безопасности лечения Фабразим<sup>®</sup> у детей (старше 7 лет) не отличается от того, что наблюдается у взрослых.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата

### **Лекарственные взаимодействия**

Данные о взаимодействии с другими лекарственными препаратами отсутствуют.

Исходя из метаболизма агалзидазы бета, маловероятно ее влияние на цитохром P450, который является посредником для взаимодействия лекарств между собой.

Фабразим<sup>®</sup> не следует использовать одновременно с хлорохином, амиодароном, бенохином или гентамицином вследствие теоретического риска снижения активности  $\alpha$ -галактозидазы.

В связи с отсутствием исследований на совместимость, Фабразим<sup>®</sup> не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами в одной инфузии.

## **Особые указания**

### Иммуногенность

Поскольку агалзидаза бета (r-haGAL) представляет собой рекомбинантный белок, развитие IgG антител, предполагается у пациентов с небольшим или вообще без остаточной ферментативной активности. У большинства пациентов, IgG антитела к r-haGAL развились как правило в течение 3 месяцев после первого вливания Фабразим. Со временем, у большинства серопозитивных больных в клинических испытаниях отметилась тенденция либо к снижению титров (на основе  $\geq 4$ -кратного уменьшения величины титра от пика измерения до последнего измерения) (40% пациентов), к переносимости (антител не обнаружено, подтверждено 2-умя последовательными анализами методом радиоиммунопреципитации) (14% больных) либо к демонстрации плато (35% пациентов).

### Реакции, связанные с инфузией

Пациенты с антителами к r-haGAL потенциально больше подвергаются реакциям, связанным с инфузией, которые определяются как любое нежелательное явление, произошедшее в день инфузии. Этим пациентам следует лечить с осторожностью, при повторном применении агалзидазы бета. Следует регулярно контролировать состояние антител.

В клинических испытаниях, шестьдесят семь процентов (67%) пациентов испытали по крайней мере одну реакцию, связанную с инфузией. Частота реакций, связанных с инфузией, со временем уменьшается. Пациенты, испытывающие легкие или умеренные реакции, связанные с инфузией, при лечении агалзидазой бета во время клинических испытаний продолжали терапию после снижения скорости инфузии (~ 0,15 мг/мин; 10 мг/ч) и/или предварительного лечения антигистаминными препаратами, парацетамолом, ибупрофеном и/или кортикостероидами.

### Повышенная чувствительность

Как и в любом внутривенном белковом лекарственном средстве, возможны сильные реакции аллергического типа.

Небольшое число пациентов испытали реакции, указывающие на возникновение немедленной (тип I) гиперчувствительности. Если возникают серьезные аллергические или анафилактические типы реакций, нужно немедленно прекратить введение Фабразим и начать соответствующее лечение. Необходимо соблюдать действующие медицинские стандарты для

экстренного лечения. С осторожностью, Фабразим был повторно введен всем 6 пациентам с положительным результатом на IgE антитела либо тем, у кого был положительный результат теста на чувствительность кожи к Фабразим в клинических испытаниях. В этом исследовании, первоначальное повторное введение препарата проводилось с низкой дозой и при более низкой скорости инфузии (1/2 терапевтической дозы при 1/25 исходной стандартной рекомендуемой скорости). Если пациент переносит инфузию, доза может быть увеличена для достижения терапевтической дозы 1 мг/кг и скорость инфузии может быть увеличена путем медленного титрования вверх, в зависимости от переносимости.

#### Пациенты с прогрессирующей почечной недостаточностью

Эффект препарата на почки может быть ограничен у пациентов, страдающих прогрессирующей почечной недостаточностью.

#### *Фертильность*

Не проводилось исследований для оценки потенциального влияния Фабразима® на снижение фертильности.

#### *Применение в педиатрии*

Безопасность и эффективность Фабразима® у детей моложе 8 лет не установлены, и в настоящее время отсутствуют рекомендации по режиму дозирования у данных пациентов.

#### *Беременность и период лактации*

Нет достаточных данных по применению препарата у беременных женщин. Фабразим® не должен применяться у беременных женщин, кроме случаев явной необходимости (при четких показаниях и анализе соотношения польза/риск для матери и плода).

Препарат может выделяться с молоком, поэтому при применении препарата матерям следует прекратить кормление грудью.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

В день инфузии Фабразимом® могут возникнуть головокружение, сонливость, головокружение и обморок, в связи с этим Фабразим® может иметь незначительное влияние на способность вести или использовать машины. Учитывая побочные действия лекарственного средства, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами.

### **Передозировка**

Не сообщалось о случаях передозировки препарата. В клинических исследованиях использовались дозы до 3 мг/кг массы тела.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 5 мг и 35 мг препарата во флаконы бесцветного стекла типа 1, укупоренные пробками из резины, покрытой силиконом и обжатые алюминиевыми колпачками с защелкивающейся крышкой.



По 1 флакону вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

В холодильнике при температуре от 2 °С до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

Джензайм Корпорейшн, 45, 51, 74, 76 и 80 Нью Йорк авеню, Фремингэм, Массачусетс, 01701-9322, США

**Упаковщик**

Джензайм Лтд., Великобритания

**Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения**

Джензайм Европа Б.В., Нидерланды

***Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)***

ТОО «ВИВА ФАРМ»

ул. 2-я Остроумова, 33, г. Алматы, РК

тел.: +7 (727) 383 74 63, + 7 (727) 311 00 42, факс: +7 (727) 383 74 56;

e-mail: pv@vivapharm.kz