

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2019 жылғы “18” _03_
№ N020340, N020339 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
Фабразим®**

Саудалық атауы
Фабразим®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Агалсидаза бета

Дәрілік түрі
Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат дайындайтын
лиофилизат, 5 мг және 35 мг

Құрамы
белсенді зат - 5 мг немесе 35 мг агалсидаза бета,
қосымша заттар: маннитол, натрий гидрофосфатының моногидраты,
натрий дигидрофосфатының гептагидраты.

Сипаттамасы
Ақ түсті немесе ақ түсті дерлік ұнтақ немесе тығыз масса.

Фармакотерапиялық тобы
Ас қорыту жолы және зат алмасу. Асқазан-ішек жолы ауруларын және зат
алмасу бұзылуларын емдеуге арналған басқа препараттар. Ферменттік
препараттар. Агалсидаза бета.
АТХ коды А16АВ04

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Агалсидаза бета вена ішіне әр кг дене салмағына 0,3 мг, 1 мг, 3 мг дозада
енгізгеннен кейін АUC мәні (концентрация-уақыт қисығы астындағы
ауданы) шығарылудың азаюы есебінен дозаға қарағанда пропорциональді
артқан, ол шығарылудың жылдамдатуын көрсетеді. Жартылай шығарылу
кезеңі дозаға байланысты және 45-тен 100 минутқа дейінді құрайды.
Фабразим® препаратын вена ішіне енгізгеннен кейін 300 минутты
құрайтын кг дене салмағына 1 мг дозада 2 аптада 1 рет инфузия кезінде
AUC_{inf} 370-тен 780 мкг.мин/мл дейінді құрағанда, ең жоғары плазмалық

концентрациясының орташа мәні C_{\max} 2000-ден 3500 нг/мл құбылған. V_{ss} (тепе-теңдік жағдайындағы таралу көлемі) 0,12-ден 0,57 л/кг құбылған, плазмалық клиренсі – 1,7-ден 4,9 мл/мин/кг және элиминациялық жартылай шығарылу кезеңінің орташа мәні – 80-нен 120 минутқа дейін.

Агалсидаза бета ақуыз болып табылады және пептидті гидролиздену арқылы метаболизмдік жолмен ыдырауға тиіс. Осыған байланысты бауыр функциясының бұзылуы клиникалық маңызды дәрежеде агалсидаза бета фармакокинетикасына әсер етпейтіндігі күтіледі. Агалсидаза бетаның бүйрек арқылы шығарылуы оны қаннан шығару үшін мардымсыз болып саналады.

Фармакодинамикасы

Препарат рекомбинантты болып табылады!

Фабразим[®] гликофинголипидтердің, оның ішінде глоботриаозилцерамидтің (globotriaosylceramide-GL-3) гидролизін катализдейтін α -галактозидаза, лизосомальді гидралаза жеткіліксіздігімен сипатталатын гетерогенді және көпжүйелі ауру болып табылатын Фабри ауруында қолданылады.

α -галактозидаза белсенділігінің азаюы немесе болмауы эндотелиальді және паренхиматозды жасушаларды қоса, жасушалардың көптеген түрлерінде GL-3 жинақталуына әкеп соқтырады. Ферментті-орын басатын ем ферменттің белсенділігін жинақталған субстрат гидролизін жүзеге асыру үшін жеткілікті деңгейге дейін қалпына келтіру мақсатында жүргізіледі.

Фабразим вена ішіне енгізілгеннен кейін агалсидаза бета жүйелі қан ағымынан жылдам өтеді, маннозды-6-фосфатты және асиалогликопротеинді рецепторлар арқылы эндотелиальді және паренхиматозды жасушалардың лизосомаларына түседі.

Тіркеуден кейінгі уақыттағы қолдануда емді әрбір екі аптада кг дене салмағына 1 мг дозада бастаған және содан соң ұзақ уақыт бойына қысқартылған дозалар қабылдаған пациенттерге қатысты жаңа деректер алынды. Бұл пациенттердің кейбіреулерінде Фабри ауруының табиғи ағымына тән ұқсас симптомдар анықталды, олардың ішінде: ауыру, парестезия және диарея, сондай-ақ жүрек, орталық жүйке жүйесі және бүйрек тарапынан білінулер.

Қолданылуы

- Фабри ауруының (α -галактозидаза А жеткіліксіздігі) диагнозы расталған пациенттердегі ұзақ ферментті-орын басатын емінде (8 жас шамасындағы және одан үлкен жастағы балаларға және ересектерге)

Қолдану тәсілі және дозалары

Фабри ауруын емдеу Фабри ауруы немесе туа біткен басқадай метаболизмдік аурулары бар пациенттерді емдеу тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен жүргізілуі керек.

Фабразимнің ересектерге (65 жасқа дейінгі) және 8 жас шамасындағы және одан үлкен балаларға арналған дозасы кг дене салмағына 1 мг есебінен әр 2 апта сайын венаішілік инфузия түрінде тағайындалады.

Инфузияның бастапқы жылдамдығы 0,25 мг/минуттан (15 мг/сағат) аспауы керек.

Төзімділігі анықталғаннан кейін инфузия жылдамдығы кейінгі инфузиямен біртіндеп арттырылуы мүмкін.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозалау режимін түзетудің қажеті жоқ, өйткені бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге зерттеулер жүргізілген жоқ.

8 жастан кіші және 65 жастан асқан пациенттерге Фабразимнің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған, әрі бүгінгі таңда осы пациенттерге дозалау режимі бойынша ұсыныстар жоқ.

Қолдану жөніндегі нұсқаулық – препаратты еріту, сұйылту және енгізу

Вена ішіне құюға арналған ерітінді концентратын дайындауға арналған ұнтақ инъекцияға арналған сумен сұйылтылуы керек, вена ішіне құюға арналған натрий хлоридінің 0.9% ерітіндісімен сұйылтылуы керек және ол пациенттерге вена ішіне құю арқылы енгізіледі.

Микробиологиялық қауіпсіздік тұрғысынан препарат тікелей сұйылтылғаннан кейін пайдаланылуы керек.

Препарат тиісті түрде сұйылтылуы керек; сұйылтылған ерітінді 2°C – 8 °C температурада 24 сағатқа дейін сақталады.

Препаратты дайындау асептикалық жағдайларда жүзеге асырылуы керек.

Қажетті дозаны пациенттің салмағын негізге ала отырып анықтау керек.

Бөлме температурасына жеткізу үшін (шамамен 30 минутқа) тоңазытқыштан қажетті құтыларды шығару керек. Фабразимнің әр құтысы тек бір рет пайдалануға арналған.

Еріту

1. Фабразимнің әр құтысының ішіндегісін (5 мг) инъекцияға арналған судың 1,1 мл-де немесе (35 мг) 7.2 мл-де сұйылту керек. Бұл кезде инъекцияға арналған судың ағыны ұнтаққа қатты әсер етпеуі керек. Көбіктенуіне жол бермеу керек. Суды қосу лиофилизатталған таблеткаға емес құтының ішкі бетіне баяу тамшылата отырып жүзеге асырылады. Құтыны ақырын айналдырып, шайқау керек. Құтыны төңкеруге немесе сілкуге, сондай-ақ қатты айналдыруға болмайды.
2. Ұнтақтың алынған 1 мл ерітіндісінде 5 мг агалсидаза бета бар, ол мөлдір түссіз ерітінді болып табылады. рН ерітіндісінің мәні 7.0 жуық. Бұдан әрі сұйылтардың алдында әр құтыдағы ұнтақ ерітіндісінде қатты заттар болуын және түсінің өзгеруін көзбен қарап бағалау керек. Түсі өзгерген немесе ішінде қатты заттары бар ерітіндіні пайдалануға болмайды.
3. Сұйылтқаннан кейін қатты ақуыз бөліктері түзілуіне жол бермеу үшін ерітіндіні бұдан әрі сұйылтуды тез арада жүргізу керек.

4. Пайдаланылмаған барлық препараттарды немесе қалдықтарды жергілікті талаптарға сәйкес жою керек.

Сұйылту

1. Фабразим ұнтағы ерітіндісінің қажетті мөлшерін қосудың алдында инфузиялық қапшықтан вена ішіне құюға арналған натрий хлоридінің 0.9% ерітіндісінің тең көлемін алу керек.
2. Сұйықтықтың ауамен жанасу бетін азайту үшін инфузиялық қапшықтан ауа қабаттарын кетіру керек.
3. Нақты пациентке қажетті ерітіндінің жалпы көлеміне жету үшін құтылардың әрқайсысынан ұнтақ ерітіндісін 1,0 мл-ден (ол 5 мг баламалы) немесе 7,0 мл-ден (ол 35 мг баламалы) баяу алу керек. Сүзгісі бар инелерді пайдаланбау керек. Көбіктенуге жол бермеу керек.
4. Содан соң ұнтақ ерітіндісін 0.05 мг/мл-ден 0.7 мг/мл-ге дейінгі препараттың соңғы концентрациясына жеткенге дейін вена ішіне құюға арналған натрий хлоридінің 0.9% ерітіндісіне (қалған ауа қабаттарына емес) баяу енгізу керек. Вена ішіне құюға арналған натрий хлоридінің 0.9% ерітіндісінің қосарлы көлемін (50-ден 500 мл-ге дейін) жеке дозалауға сүйене отырып анықтау керек. 35 мг кіші дозалау үшін 50 мл ерітіндіні, 35-тен 70 мг-ге дейінгі дозалау үшін 100 мл ерітіндіні, 70-тен 100 мг-ге дейінгі дозалау үшін 250 мл ерітіндіні және 100 мг-ден асатын дозалаулар үшін 500 мл ерітіндіні пайдалану керек. Осыдан кейін сұйылтылған ерітіндіні араластыру үшін инфузиялық қапшықты баяу төңкеру немесе аздап үгу керек. Инфузиялық қапшықты сілктеуге және шамадан тыс шайқауға болмайды.

Препаратты енгізу

Препаратты пациенттерге тесігінің диаметрі 0.2 мкм құрылған сүзгімен жабдықталған, ақуыздар байланысу қабілеті төмен тамызғының көмегі арқылы енгізеді. Мұндай сүзгі кез келген қатты ақуыз бөлшектерін кетіре алады, бірақ бұл кезде агалсидаза бетаның белсенділігі жоғалуын туындатпайды. Құюдың бастапқы жылдамдығы 0.25 мг/минуттан (15 мг/сағат) аспауы керек. Бұл вена ішіне енгізуге реакция пайда болу қаупін азайтуға мүмкіндік береді. Препараттың кейінгі инфузияларында құю жылдамдығы біртіндеп арттырылуы мүмкін.

Инфузияны жақсы көтеретін пациенттер үшін Фабразим инфузиясын үй жағдайында жүргізу ұсынылуы мүмкін. Үй жағдайындағы инфузияға ауысу туралы шешім емдеуші дәрігердің бағалауы мен ұсынуынан кейін қабылданады. Науқасқа инфузия жүргізу немесе оны күтуші адамның кәсіби медицина маманынан клиника жағдайында арнайы үйренуін талап етеді. Пациент немесе оны күтуші адам инфузия жүргізу техникасына және емдеу күнделігін жүргізуге нұсқау бойынша оқытылады.

Үй жағдайындағы инфузия уақытында жағымсыз реакциялар бақыланған пациенттер **инфузия орындауды дереу тоқтатып**, дәрігерге қаралулары керек. Одан кейінгі инфузияларды ауруханада жүргізу керек. Инфузияны үйде жүргізгенде инфузияны жүргізу жылдамдығы мен дозасы сол деңгейде қалуы керек және дәрігер бақылауынсыз ауыстырылмауы керек.

Жағымсыз әсерлері

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- бас ауыруы, парестезия
- жүрек айнуы, құсу
- қалтырау, қызба, салқынды сезіну

Жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$)

- мұрынжұтқыншақтың қабынуы
- бас айналуы, ұйқышылдық, гипестезия, ашыту сезімі, мәңгіру, естен тану
- көзден жас ағудың артуы
- құлақтағы шуыл, вертиго
- тахикардия, жүрек қағуын сезіну, брадикардия
- тері жабындарының бозаруы немесе қызаруы, гипертензия, гипотензия, қан кернеулер
- ентігу, мұрынның бітелу сезімі, тамақтың қысылу сезімі, сырылдаулар, жөтел, тыныстың тарылуы
- абдоминальді ауырулар, іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы, асқазан-ішектегі жайсыздық, оральді гипестезия, диарея
- қышыну, есекжем, бөртпе, эритема, жайылған қышыну, ангионевроздық ісіну, беттің ісінуі, макулопапулөздік бөртпе
- аяқ-қолдардың ауыруы, бұлшықет ауыруы, арқаның ауыруы, бұлшықет түйілуі, буындардың ауыруы, бұлшықет ширығуы, қаңқа-бұлшықет сіресуі
- қажу, кеуде тұсындағы жайсыздық, ысыну сезімі, шеткергі ісіну, ауыру, астения, беттің ісінуі, гипертермия

Жиі емес ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

- ринит
- гиперестезия, тремор
- көздің қышынуы мен қызаруы
- құлақтың ісінуі, құлақтағы шуыл
- синустық брадикардия
- аяқ-қолдардағы суыну сезімі
- бронх түйілуі, фаринголарингеальді ауыру, ринорея, тахипноэ, жоғарғы тыныс жолдарының бітелуі
- диспепсия, жұтынудың қиындауы

- торлы ливедо, эритематоздық бөртпе, қышынумен жүретін бөртпе, тері түсінің бұзылуы, терідегі жайсыздық
- қаңқа-бұлшықет ауыруы
- ысыну және суыну сезімі, тұмаутәрізді жағдай, вена ішіне енгізген жердегі ауыру, вена ішіне енгізген жердегі реакция, инъекция орнында қан ұюы, дисфория, ісіну

Жиілігі белгісіз

- анафилактоидтық реакция
- гипоксия
- лейкоцистокласттық васкулит
- оттегімен қанығудың азаюы

Жекелеген жағымсыз реакцияларының сипаттамасы

Инфузиялық реакциялар

Инфузиямен байланысты реакциялар, көбінесе қызба мен қалтырау түрінде келеді. Қосымша симптомдарына жеңіл немесе орташа еңтігу, гипоксия (оттегімен қанығудың азаюы), тамақтың қысылуы, кеудедегі жайсыздық, қызару, қышыну, есекжем, беттің ісінуі, ангионевроздық ісіну, ринит, бронх түйілуі, тахипноэ, сырылдаулар, гипертония, гипотония, тахикардия, жүрек қағуы, абдоминальді ауыру, жүрек айнуы, құсу, инфузиямен байланысты ауыру, соның ішінде, аяқ-қолдардың ауыруы, миалгия және бас ауыруы кіреді.

Инфузиямен байланысты реакциялар қабынуға қарсы стероидты емес дәрілік заттарды, антигистаминдік препараттарды және/немесе кортикостероидтарды қолданумен бірге инфузия жылдамдығын төмендету арқылы бақылауға алынды. Пациенттердің алпыс жеті пайызы (67%) инфузиямен байланысты кемінде бір реакцияны бастан өткерген. Реакциялардың жиілігі уақыт өте келе азаяды. Бұл реакциялардың көпшілігі IgG антиденелердің түзілуіне және/немесе комплементтің белсенділенуіне жатқызылуы мүмкін. IgE антиденелер пациенттердің шектеулі санында болған.

Педиатрияда қолданылуы

Ақпараттың шектеулілігі, Фабразим[®] препаратымен емдеудің балалардағы (7 жастан асқан) қауіпсіздік бейіні ересектерде байқалғаннан өзгешеленбейді деп болжауға мүмкіндік береді.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың қандай-да бір компонентіне жоғары сезімталдық

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі туралы деректер жоқ.

Агалсидаза бета метаболизміне байланысты, оның дәрілердің өзара әрекеттестіктеріне дәнекер болып табылатын P450 цитохромына әсер ету ықтималдығы аз.

Теориялық тұрғыдан α -галактозидаза белсенділігінің төмендеуі қауіп салдарынан Фабразим[®] препаратын, хлорохинмен, амиодаронмен, бенохинмен немесе гентамицинмен бір мезгілде қолданбаған дұрыс.

Үйлесімділігіне зерттеулер жүргізілмеуіне байланысты Фабразим[®] препаратын басқа дәрілік препараттармен бір инфузияда араластыруға болмайды.

Айрықша нұсқаулар

Иммуногенділік

Агалсидаза бета (r-haGAL) рекомбинантты ақуыз болып табылатындықтан, IgG антиденелердің дамуы ферментативтік белсенділігі аз немесе немесе мүлдем, қалдықсыз ферментативтік белсенділіксіз пациенттерде болады деп шамаланады. Пациенттердің көпшілігінде, r-haGAL-ға IgG антиденелер әдетте, Фабразимді алғаш құйғаннан кейінгі 3 ай ішінде дамыған. Уақыт өте келе, серопозитивті науқастардың көпшілігінде клиникалық сынақтарда титрлердің төмендеуі (өлшеу шегінен соңғы өлшемге дейінгі титр шамасын ≥ 4 есе азайтудың негізінде) (пациенттердің 40%-ы), көтерімділік (антиденелер анықталған жоқ, радиоиммунопреципитациялау әдісімен бірінен кейін бірі 2 талдау арқылы расталды) (науқастардың 14%-ы) плато демонстрациясына (пациенттердің 35%-ы) үрдісі байқалды.

Инфузиямен байланысты реакциялар

r-haGAL-ға антиденелері бар пациенттердің инфузиямен байланысты реакцияларға ұшырау әлеуеті көбірек, олар инфузия күні орын алған кез келген жағымсыз құбылыс ретінде анықталады. Агалсидаза бетаны қайталап қолданған кезде ол пациенттерді сақ болып емдеу керек. Антиденелердің жағдайын жүйелі түрде бақылап отыру керек.

Клиникалық сынақтарда пациенттердің алпыс жеті пайызы (67%) инфузиямен байланысты кемінде бір реакцияны бастан өткерген. Инфузиямен байланысты реакциялардың жиілігі уақыт өте келе азаяды. Инфузиямен байланысты жеңіл немесе орташа реакцияларды бастан өткерген пациенттер клиникалық сынақтар кезінде агалсидаза бетамен емдеу кезінде емдеуді инфузия жылдамдығын төмендеткеннен (~ 0,15 мг/мин; 10 мг/сағ) және/немесе алдын ала антигистаминдік препараттармен, парацетамолмен, ибупрофенмен және/немесе кортикостероидтармен емдеуден кейін жалғастырды.

Жоғары сезімталдық

Кез келген венаішілік ақуыздық дәрілік заттағы сияқты, аллергиялық типтегі күшті реакциялар болуы мүмкін.

Пациенттердің азғантай бөлігі дереу (I типті) аса жоғары сезімталдықтың туындауын білдіретін реакцияларды бастан өткерді. Егер реакциялардың күрделі аллергиялық немесе анафилаксиялық типтері туындаса, Фабразимді енгізуді дереу тоқтату және сәйкесінше емдеуді бастау керек. Шұғыл емдеуге арналған қолданыстағы медициналық стандарттарды сақтау қажет. Фабразим[®] IgE антиденелерге нәтижесі оң 6 пациенттің

барлығына немесе клиникалық сынақтарда терінің Фабразимге сезімталдығына жүргізілген тест нәтижесі оң болған пациенттерге сақтықпен қайталап енгізілді. Бұл зерттеуде, препаратты бастапқы қайталап енгізу төмен дозасымен және инфузияның төменірек жылдамдығымен жүргізілді (1/25 бастапқы стандартты ұсынылатын жылдамдық кезінде 1/2 емдік дозасы). Егер пациент инфузияны көтере алса, дозасын 1 мг/кг емдік дозасына жеткенше арттыруға және инфузия жылдамдығын көтерімділігіне байланысты жоғарыға қарай баяу титрлеу арқылы арттыруға болады.

Үдемелі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Үдемелі бүйрек жеткіліксіздігінен зардап шегіп жүрген пациенттерде препараттың бүйрекке әсері шектеулі болуы мүмкін.

Фертильділік

Фертильділіктің төмендеуіне байланысты Фабразимнің потенциалды әсерін бағалауға зерттеулер жүргізілген жоқ.

Педиатрияда қолданылуы

8 жастан кіші балаларда Фабразим препаратының қауіпсіздігі және тиімділігі анықталмаған және бүгінгі таңда осы пациенттерге дозалау режимі бойынша ұсынымдар жоқ.

Жүктілік және лактация кезеңі

Препаратты жүкті әйелдерде қолдану жөніндегі мәліметтер жеткіліксіз. Фабразим® препараты жүкті әйелдерге нақты қажеттілік (нақты көрсетілімдерде, ана мен ұрыққа қауіп/пайда арақатынасын тексергенде) жағдайларынан басқа жағдайларда қолданылмауы тиіс.

Препарат ана сүтімен бөлініп шығуы мүмкін, сондықтан препаратты қолданғанда аналар бала емізуін тоқтатулары керек.

Дәрілік заттардың көлік құралдарын жүргізуге және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Фабразим® препаратын қабылдаған күні бас айналуы, ұйқышылдық, бас айналуы және естен тану туындауы мүмкін, осыған байланысты Фабразим® машина жүргізу мен пайдалану қабілетіне елеусіз әсер етуі мүмкін. Дәрілік заттың жағымсыз әсерлерін ескере отырып, автокөлікті және басқа да аса қауіпті механизмдерді басқарғанда сақ болу керек.

Артық дозалануы

Препараттың артық дозалануы жайлы хабарланбаған. Клиникалық зерттеулерде дене салмағына 3 мг/кг дейінгі дозалары пайдаланылды.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Резеңке тығынмен тығындалып, силиконмен қапталған және сырт етіп жабылатын қақпағы бар алюминий қалпақшалармен қаусырылған 1 типті түссіз шыны құтыларда 5 мг және 35 мг препараттан.

1 құтыдан мемлекеттік және орыс тілдеріндегі қолданылуы жөніндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

Тоңазытқышта 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/ Қаптаушы

Джензайм Ирландия Лимитед, Ирландия

Орналасқан мекенжайы: IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road,
Waterford, Ireland

Тіркеу куәлігі ұстаушысының атауы және елі

Джензайм Еуропа Б.В., Нидерланды

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Санofi-авентис Қазақстан» ЖШС

050013, Алматы қ., Нұрсұлтан Назарбаев даңғылы 187Б

телефон: +7-727-244-50-96

факс: +7-727-258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта):

«Санofi-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Нұрсұлтан Назарбаев даңғылы 187Б

телефон: +7-727-244-50-96

факс: +7-727-258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com