

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**ИНСТРУКЦИЯ****по медицинскому применению лекарственного препарата****ФАБРАЗИМ®****Регистрационный номер:** ЛСР-003334/09.**Торговое наименование:** Фабразим®.**Международное непатентованное наименование:** агалсидаза бета.**Химическое название:**

Агалсидаза бета представляет собой рекомбинантную форму α -галактозидазы А человека. Агалсидазу бета получают методом рекомбинантной ДНК с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка (СНО). Аминокислотная последовательность рекомбинантной формы, а также кодирующая ее нуклеотидная последовательность идентичны таковым у природной формы β -галактозидазы.

Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Состав

Каждый флакон содержит:

действующее вещество: агалсидаза бета - 35 мг (+ избыток наполнения 2 мг);

вспомогательные вещества: маннитол, натрия дигидрофосфатамоногидрат, натрия гидрофосфата гептагидрат.

После восстановления 7,2 мл воды для инъекций каждый флакон препарата Фабразим® содержит 5 мг/мл (35 мг/7 мл) агалсидазы бета. Восстановленный раствор должен быть в дальнейшем разведен (см. раздел «Способ применения», подраздел «Инструкции по использованию, обращению и уничтожению остатков препарата»).

Агалсидаза бета является рекомбинантной формой α -галактозидазы А, которая идентична натуральной форме α -галактозидазы.

Описание

Компактная масса (лиофилизат) или порошок от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Другие препараты, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы, ферменты.

Код АТХ: A16AB04 агалсидаза бета.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Болезнь Фабри

Болезнь Фабри является наследственным гетерогенным и прогрессирующим заболеванием с поражением многих систем, которое наблюдается как у мужчин, так и у женщин. Заболевание характеризуется дефицитом α -галактозидазы. Снижение или отсутствие активности α -галактозидазы приводит к накоплению глоботриаозилцерамида GL-3 в лизосомах многих типов клеток, включая эндотелиальные и паренхиматозные клетки, что в итоге приводит к угрожающим жизни клиническим последствиям и осложнениям со стороны почек, сердца, а также к цереброваскулярным осложнениям.

Механизм действия

Заместительная ферментная терапия применяется с целью восстановления уровня ферментной активности, достаточного для гидролиза и выведения накоплений субстрата из тканей органов, за счет чего происходит предотвращение, стабилизация или обратное развитие прогрессирующего ухудшения функции этих органов, которое без терапии может привести к их необратимым повреждениям.

После внутривенной инфузии агалсидаза бета быстро покидает системный кровоток и поглощается лизосомами сосудистых эндотелиальных и паренхиматозных клеток, вероятнее всего через рецепторы маннозо-6-фосфата, маннозы и асиалогликопротеина.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность применения препарата Фабразим® были оценены в 9 клинических исследованиях с общим количеством участников - 215 пациентов.

В исследовании с подбором диапазона доз, проведенном у 15 пациентов, оценивались эффекты 5 схем дозирования препарата: 0,3, 1,0 и 3,0 мг/кг один раз в 2 недели и 1,0 и 3,0 мг/кг один раз в 2 дня. При применении всех режимов дозирования наблюдалось снижение содержания GL-3 в плазме крови, почках, сердце и коже, подтвержденное биохимически и гистологически при помощи световой и электронной микроскопии. Наблюдалось уменьшение боли, улучшение способности к выделению пота и улучшение качества жизни. В конце этого исследования наиболее выгодное соотношение безопасности и эффективности наблюдалось при применении дозы 1,0 мг/кг каждые две недели. Наблюдался клиренс GL-3 из плазмы по дозозависимому типу. Связанные с инфузией реакции также зависели от дозы.

Четырнадцать пациентов, принимавших участие в исследовании с подбором диапазона доз, были включены в открытое продолжение клинического исследования препарата Фабразим® в дозе 1,0 мг/кг каждые две недели.

В первом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, проведенном у 58 пациентов, применение препарата Фабразим® привело к эффективной элиминации GL-3 из сосудистого эндотелия почек после 20 недель лечения. Клиренс наблюдался у 69 % (20/29) пациентов, получавших препарат Фабразим®, и не наблюдался ни у кого из пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). Эти данные были дополнительно подтверждены статистически значимым уменьшением включений GL-3 в тканях почек, сердца и кожи, а также в отдельных органах у пациентов, получавших агалсидазу бета, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($p < 0,001$). Устойчивый клиренс GL-3 из сосудистого эндотелия почек при применении агалсидазы бета также наблюдался в открытом продолжении этого исследования, во время которого все 58 пациентов получали лечение препаратом Фабразим®. Этот результат был достигнут у 47 из 49 пациентов (96 %), в отношении которых

была доступна информация через 6 месяцев, и у 8 из 8 пациентов (100 %), в отношении которых была доступна информация в конце исследования (в общей сложности до 5 лет лечения). Клиренс GL-3 также наблюдался из нескольких других типов клеток почек. Наблюдалась быстрая нормализация уровней GL-3 в плазме при проведении лечения, и они оставались нормальными в течение 5 лет (см. таблицу ниже).

	плацебо-контролируемое исследование AGAL-1-002-98 (5 мес)		открытое продолженное исследование AGAL-005-99 (6 мес)		открытое продолженное исследование AGAL-005-99 (54 мес)
	Плацебо (n=29)	Фабразим® (n=29)	Плацебо/Фабразим® (n=29)*	Фабразим® / Фабразим® (n=29)*	Все пациенты*
Почки	0/29	20/29	24/24	23/25	8/8**
Сердце	1/29	21/29	13/18	19/22	6/8**
Кожа	1/29	29/29	25/26	26/27	31/36

* Сообщалось о результатах, где была проведена биопсия.

** В клиническом исследовании AGAL-005-99 биопсия на 54 неделе была необязательной. У большинства пациентов функция почек оставалась стабильной согласно показателям клубочковой фильтрации, концентрации креатинина в сыворотке крови и протеинурии. Однако у некоторых пациентов с заболеваниями почек на поздних стадиях влияние лечения препарата Фабразим® на функцию почек было ограниченным.

Эффективность препарата Фабразим® также была оценена в открытом клиническом исследовании фазы 2, проведенном у 13 пациентов-японцев, которые получали лечение препаратом Фабразим® в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки каждые 2 недели в течение 20 недель. Результаты японского клинического исследования фазы 2 были подобны результатам двойного-слепого клинического исследования фазы 3.

Хотя специальные исследования по оценке влияния на неврологические признаки и симптомы не проводились, результаты проведенных исследований также показывают, что у пациентов может достигаться уменьшение боли и

улучшение качества жизни при применении заместительной ферментной терапии агалсидазой бета.

В другом рандомизированном (2:1) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 4 фазы, проведенном у 82 пациентов (72 пациента мужского пола и 10 пациенток женского пола), оценивалась способность препарата Фабразим® в дозе 1 мг/кг каждые 2 недели замедлять скорость клинического прогрессирования болезни Фабри и уменьшать частоту возникновения заболеваний почек, сердца или цереброваскулярных заболеваний, а также смертельного исхода. Частота клинических явлений была существенно ниже у пациентов, получавших препарат Фабразим®, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (снижение риска на 53 % в популяции всех включенных пациентов ($p=0,0577$), снижении риска на 61 % в популяции пациентов, без нарушений протокола исследования ($p=0,0341$)). Этот результат был устойчивым в отношении кардиальных, почечных и цереброваскулярных осложнений болезни Фабри.

Результаты этих исследований показывают, что терапия препаратом Фабразим® в дозе 1 мг/кг каждые две недели обеспечивает клиническую эффективность согласно ключевым клиническим исходам как у пациентов с недавно выявленным заболеванием, так и при далеко зашедшей болезни Фабри. В связи с тем, что данное состояние прогрессирует медленно, раннее его выявление и лечение имеет решающее значение для достижения наилучших исходов.

Эффективность препарата Фабразим® была оценена по результатам международного, многоцентрового, неконтролируемого открытого клинического исследования, фазы 2, с участием 16 пациентов с болезнью Фабри (14 пациентов мужского пола и 2 пациентки женского пола) в возрасте от 8 до 16 лет. Все пациенты получали препарат Фабразим® в дозе 1 мг/кг каждые 2 недели общей продолжительностью 48 недель. К концу лечения у всех пациентов мужского пола (14 человек) определялась повышенная концентрация GL-3 в крови ($> 7,03$ мкг/мл), у женщин (2 человека) данный

показатель соответствовал нормальным значениям. Результаты проведенной биопсии кожи после лечения показали умеренные или выраженные включения GL-3 в эндотелии капилляров у 12 мужчин. Концентрация GL-3 в крови к 24 и 48 неделям лечения у 14 пациентов мужского пола находилась в нормальном диапазоне значений. Включения GL-3 в эндотелии капилляров к 24 и 48 неделям лечения у 12 мужчин достигли индекса включений, равного 0. У женщин (2 пациентки) концентрация GL-3 в плазме оставалась в норме на протяжении всего исследования.

В дополнительное исследование был включен 21 пациент мужского пола с целью отслеживания клиренса GL-3 из тканей почек и кожи при альтернативной схеме дозирования. После проведения лечения в дозе 1 мг/кг каждые две недели в течение 24 недель, схема дозирования 0,3 мг/кг каждые 2 недели в течение 18 месяцев у большинства пациентов позволяла поддерживать клиренс GL-3 из клеток эндотелия капилляров почек, других типов клеток почек и кожи (эндотелий поверхностных капилляров кожи). Однако при применении в более низкой дозе антитела класса IgG у некоторых пациентов могут оказывать влияние на клиренс GL-3. Вследствие ограничений, связанных с дизайном исследования (малое количество пациентов), окончательные выводы относительно схемы поддерживающего лечения сделать нельзя, но эти результаты показывают, что у некоторых пациентов после применения начальной дозы 1,0 мг/кг 1 раз в 2 недели доза 0,3 мг/кг 1 раз в 2 недели может быть достаточной для поддержания клиренса GL-3.

В пострегистрационном периоде был получен опыт применения препарата у пациентов, которые начали терапию в дозе 1 мг/кг каждые 2 недели, а затем получали уменьшенную дозу в течение длительного периода. У некоторых из этих пациентов было отмечено спонтанное увеличение выраженности некоторых из следующих симптомов: боль, парестезии и диарея, а также были зарегистрированы нарушения со стороны сердца, центральной нервной системы и почек. Отмеченные симптомы соответствуют естественному

течению болезни Фабри.

Применение у детей

В открытом исследовании у детей с болезнью Фабри участвовало 16 пациентов в возрасте от 8 до 16 лет (14 пациентов мужского пола, 2 пациента женского пола), которые получали лечение в течение одного года. Выведение GL-3 из эндотелия поверхностных сосудов кожи было достигнуто у всех пациентов, у которых на исходном уровне наблюдалось накопление GL-3. У 2 пациенток на исходном уровне практически не было накопления GL-3 в эндотелии поверхностных сосудов кожи, что делает данный вывод применимым только для пациентов мужского пола.

В проведенном 5-летнем открытом клиническом исследовании фазы 3b у детей 31 пациент мужского пола в возрасте от 5 до 18 лет был рандомизирован до развития клинических симптомов, вовлекающих основные органы. Все пациенты получали препарат Фабразим[®] в дозах 0,5 мг/кг каждые 2 недели или 1,0 мг/кг каждые 4 недели (обе дозы были ниже рекомендованной дозы 1 мг/кг каждые 2 недели). Эффективность лечения в обеих группах была сопоставимой. Во время лечения у 19 из 27 пациентов, завершивших исследование без увеличения дозы, снижался или сохранялся на нулевом уровне индекс включений GL-3 в поверхностных капиллярах кожи. Результаты проведенной биопсии почек после лечения и через 5 лет показали снижение до 0 индекса GL-3 в эндотелии капилляров почек у 6 пациентов. 10 пациентов соответствовали предусмотренным протоколом исследования критериям увеличения дозы, двум пациентам доза была увеличена до рекомендованной - 1 мг/кг каждые 2 недели. Рекомендации по применению препарата Фабразим[®] у детей см. в разделе «Способ применения и дозы».

Фармакокинетика

После внутривенного введения препарата Фабразим[®] взрослым пациентам в дозах 0,3 мг, 1 мг и 3 мг/кг массы тела значения площади под кривой концентрация-время от 0 до бесконечности (AUC_{∞}) агалсидазы бета и ее клиренс не увеличивались пропорционально увеличению дозы в связи с

уменьшением клиренса, что указывает на то, что фермент имеет нелинейную фармакокинетику и насыщаемый характер клиренса. Период полувыведения был дозозависимым и колебался от 45 до 102 минут.

Фармакокинетика препарата Фабразим[®] изучена в Европе у 11 взрослых пациентов с болезнью Фабри. После внутривенной инфузии препарата в дозе 1 мг/кг массы тела, проведенной в течение 280-300 минут, средние значения показателей составляли: максимальная плазменная концентрация ($C_{\max}$) - 2,09-3,49 мкг/мл; AUC_{∞} - 372-784 мкг/мл•мин; объем распределения (V_{ss}) - 0,12-0,57 л/кг; плазменный клиренс - 1,75-4,87 мл/мин/кг; элиминационный период полувыведения ($t_{1/2}$) - 82,3-119 минут. Сравнительными исследованиями фармакокинетики у пациентов в Европе и в Японии показана сопоставимость результатов у пациентов с болезнью Фабри.

Агалсидаза бета, представляющая собой белок, как ожидалось, метаболизировалась путем пептидного гидролиза. Следовательно, не ожидается клинически значимого влияния нарушения функции печени на фармакокинетику агалсидазы бета. Выведение агалсидазы бета через почки считается второстепенным механизмом клиренса.

Применение у детей

Фармакокинетика препарата Фабразим[®] также оценивалась у 15 детей (возраст от 8,5 до 16 лет, масса тела от 27,1 до 64,9 кг). В данной популяции клиренс агалсидазы бета не зависел от массы тела. На исходном уровне клиренс составлял 77 мл/мин при объеме распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) 2,6 л; период полувыведения составлял 55 мин. После сероконверсии IgG клиренс снизился до 35 мл/мин, V_{ss} увеличился до 5,4 л, а период полувыведения увеличился до 240 мин. Конечным эффектом данных изменений после сероконверсии было повышение экспозиции в 2-3 раза на основании показателей AUC и $C_{\max}$. Непредвиденных проблем, связанных с безопасностью, у пациентов с увеличением системной экспозиции агалсидазы бета после сероконверсии не выявлено.

Фармакокинетические данные препарата Фабразим[®] были оценены в ходе

клинического исследования, фазы 3b, с участием 30 пациентов в возрасте от 5 до 18 лет. Пациенты получали препарат Фабразим® в дозе 0,5 мг/кг каждые 2 недели и 1,0 мг/кг каждые 4 недели (обе дозы были ниже рекомендованной дозы 1 мг/кг каждые 2 недели) и средние значения показателей составили: клиренс (CL) - 4,6 и 2,3 мл/мин/кг; V_{ss} - 0,27 и 0,22 л/кг; элиминационный период полувыведения - 88 и 107 минут, соответственно. После сероконверсии IgG клиренс не изменился, V_{ss} увеличился в 1,8 – 2,2 раза. Конечным эффектом данных изменений после сероконверсии было незначительное снижение C_{max} (до 34 %) и отсутствие влияния на AUC.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, полученные в исследованиях по фармакологии, безопасности, токсичности разовой дозы, токсичности при введении повторных доз и эмбриональной/фетальной токсичности, не показали какой-либо специфической опасности препарата для человека. Не проводилось исследований влияния на другие стадии развития человека.

Не ожидается генотоксического и канцерогенного действия.

Показания к применению

Препарат Фабразим® показан для длительной ферментозаместительной терапии у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри (дефицит α -галактозидазы A).

Препарат Фабразим® показан для применения у взрослых, детей и подростков в возрасте от 8 лет и старше.

Противопоказания

Угрожающие жизни реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции) к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата.

Ограничения по применению препарата в зависимости от возраста пациента приведены в разделе «Способ применения и дозы».

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные по применению агалсидазы бета у беременных женщин ограничены или отсутствуют.

В исследованиях, проведенных на животных, прямых и косвенных неблагоприятных эффектов в отношении репродуктивной токсичности не обнаружено. Препарат Фабразим[®] можно применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Исследований по перинатальной токсичности не проводилось.

Период грудного вскармливания

Не известно экскретируется ли агалсидаза бета в грудное молоко человека. Так как многие лекарственные препараты экскретируются в грудное молоко, следует, с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и преимущества дальнейшего применения препарата для матери, принять решение о прекращении кормления грудью или отмене препарата Фабразим[®] в течение периода грудного вскармливания. .

Фертильность

Исследования по оценке потенциальных неблагоприятных эффектов препарата Фабразим[®] на фертильность не проводилось.

Способ применения и дозы

Лечение болезни Фабри должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт ведения пациентов с болезнью Фабри или другими наследственными нарушениями обмена веществ.

Рекомендуемая доза препарата Фабразим[®] составляет 1 мг/кг массы тела каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии.

В клинических исследованиях применялись альтернативные схемы лечения. В одном из этих исследований после применения начальной дозы 1,0 мг/кг каждые 2 недели в течение 6 месяцев применение дозы 0,3 мг/кг каждые 2 недели могло поддерживать клиренс GL-3 из определенных типов клеток у некоторых пациентов: тем не менее, при долгосрочном лечении клиническая значимость этих данных не установлена.

Начальная скорость инфузии не должна превышать 0,25 мг/мин (15 мг/час) с целью сведения к минимуму риска возникновения связанных с инфузией реакций. После установления переносимости препарата пациентом, скорость инфузии может быть постепенно увеличена при проведении последующих инфузий при хорошей переносимости.

Проведение инфузии в домашних условиях можно рассмотреть у пациентов, которые хорошо их переносят. Решение о переводе пациента на инфузии в домашних условиях должно приниматься после оценки и соответствующей рекомендации лечащего врача. Пациентам, у которых возникают нежелательные явления во время инфузии в домашних условиях, необходимо немедленно прекратить инфузию и обратиться за медицинской помощью. Возможно, последующие инфузии будет необходимо проводить в условиях клиники. Вводимая доза и скорость инфузии должны оставаться постоянными при ее проведении в домашних условиях и не должны изменяться без соответствующего медицинского контроля.

Особые группы пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Исследования у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.

Применение у пациентов пожилого возраста

Безопасность и эффективность применения препарата Фабразим® у пациентов в возрасте старше 65 лет не установлены, поэтому для таких пациентов рекомендации по схеме дозирования в настоящее время отсутствуют.

Применение у детей

Исследования у детей в возрасте от 0 до 7 лет не проводились, безопасность и эффективность применения препарата не установлены, поэтому для таких пациентов рекомендации по схеме дозирования в настоящее время отсутствуют. В целом, безопасность и эффективность лечения препаратом Фабразим® у детей и подростков 8-16 лет сопоставимы с таковыми у взрослых,

коррекция дозы не требуется.

Инструкции по использованию, обращению и уничтожению остатков препарата

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий следует восстановить водой для инъекций, развести 0,9% раствором натрия хлорида для внутривенного введения и затем вводить путем внутривенной инфузии.

Следует соблюдать правила асептики!

Определяют необходимое количество флаконов для восстановления в соответствии с индивидуальной массой тела пациента, извлекают их из холодильника и оставляют примерно на 30 минут для достижения комнатной температуры (от 23 °С до 27 °С). Каждый флакон препарата Фабразим® предназначен только для однократного использования.

Восстановление (приготовление концентрата)

Каждый флакон препарата Фабразим®, 35 мг восстанавливают 7,2 мл воды для инъекций. Следует избегать вспенивания и быстрого добавления воды к лиофилизату. Воду для инъекций следует медленно добавлять по каплям на стенку флакона с препаратом, избегая ее добавления непосредственно на лиофилизированную массу. Осторожно наклоняют и поворачивают каждый флакон. Флакон не следует переворачивать, вращать или встряхивать.

Восстановленный раствор (концентрат) содержит 5 мг/мл агалсидазы бета, и представляет собой прозрачный и бесцветный раствор. pH концентрата приблизительно 7. Перед дальнейшим разведением визуально осматривают флакон на предмет наличия механических включений и изменения цвета. При наличии механических включений или при изменении цвета, концентрат использовать не следует.

Длительная экспозиция препарата Фабразим® на границе раздела воздух/жидкость, или с течением времени, или при перемешивании может вызвать образование белковых частиц. Для предотвращения формирования белковых частиц рекомендуется после восстановления (приготовления

концентрата) быстро развести содержимое флаконов.

Разведение концентрата

Перед разведением концентрата из инфузионного контейнера рекомендуется удалить объем 0,9 % раствора натрия хлорида, равный объему концентрата.

Удаляют воздух из инфузионного контейнера, чтобы минимизировать взаимодействие воздуха и раствора.

Из каждого флакона медленно отбирают по 7.0 мл концентрата (эквивалентно 35 мг) до достижения общего объема, требуемого для обеспечения дозы пациента. Не используйте иглы с фильтром и избегайте вспенивания.

Медленно вводят концентрат непосредственно в 0,9% раствор натрия хлорида (кончик иглы должен быть в растворе) до достижения концентрации готового раствора 0,05 - 0,7 мг/мл. На основании индивидуальной дозы пациента определяют общий объем 0,9 % инфузионного раствора натрия хлорида (50- 500 мл). Для доз ниже 35 мг используют минимум 50 мл, для доз 35-70 мг используют минимум 100 мл, для доз 70-100 мг используют минимум 250 мл и для доз более 100 мг используют 500 мл 0,9 % инфузионного раствора натрия хлорида. Осторожно переворачивают или слегка надавливают на поверхность инфузионного контейнера, чтобы перемешать разведенный раствор. Не следует встряхивать или энергично взбалтывать содержимое инфузионного контейнера.

Введение

Разведенный раствор рекомендуется вводить через фильтр с низким уровнем связывания белка, с диаметром пор 0,2 мкм, чтобы удалить любые белковые частицы и избежать какой-либо потери активности агалсидазы бета. Начальная скорость инфузии должна составлять не более 0,25 мг/мин (15 мг/час), чтобы минимизировать возможное развитие РСИ. После определения переносимости препарата пациентом, скорость инфузии можно постепенно увеличить в последующих инфузиях в случае переносимости ее увеличения.

Утилизация

Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать

согласно местным требованиям.

Побочное действие

Краткая характеристика профиля безопасности

Поскольку агалсидаза бета (r-haGAL) представляет собой рекомбинантный белок, у пациентов с небольшой остаточной активностью фермента α -галактозидазы А или с ее отсутствием можно ожидать образования антител IgG. У пациентов, у которых образовались антитела к агалсидазе бета, имеется бóльшая вероятность возникновения связанных с инфузией реакций (СИР). У небольшого числа пациентов были зарегистрированы реакции, свидетельствующие о гиперчувствительности немедленного типа (тип I).

Очень частые нежелательные реакции включали озноб, гипертермию, чувство холода, тошноту, рвоту, головную боль и парестезии. У шестидесяти семи процентов (67 %) пациентов наблюдалась, по меньшей мере, одна реакция, связанная с инфузией. В пострегистрационном периоде наблюдались анафилактоидные реакции.

В таблице ниже представлены нежелательные реакции (с указанием системно-органных классов и частоты встречаемости), которые наблюдались в клинических исследованиях в общей сложности у 168 пациентов (154 мужчины и 14 женщин), получавших препарат Фабразим® в дозе 1 мг/кг каждые 2 недели (от одной инфузии до максимум 5-летнего периода лечения).

Использовалась следующая градация частоты возникновения нежелательных реакций (очень часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$ и $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$ и $< 1/100$).

Частота возникновения нежелательных реакций у одного пациента определяется как «нечасто» с учетом относительно небольшого числа пациентов, получавших лечение. Нежелательные реакции, которые наблюдались только в пострегистрационном периоде, также включены в таблицу ниже с указанием категории частоты «частота неизвестна» (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных). Чаще всего наблюдались нежелательные реакции от легкой до средней степени тяжести.

Частота нежелательных реакций при лечении препаратом Фабразим®,

выявленных во время клинических исследований и постмаркетингового применения препарата.

Системно-органные классы	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания	---	Назофарингит	Ринит	
Нарушения стороны иммунной системы	---	---	---	Анафилактоидные реакции
Нарушения стороны нервной системы	Головная боль, парестезии	Головокружение, сонливость, гипестезия, чувство жжения, летаргия, обморок	Гиперестезия, тремор	---
Нарушения стороны органа зрения	---	Повышенное слезоотделение	Зуд в глазах, гиперемия глаз	---
Нарушения стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	---	Звон в ушах, вертиго	Отек ушей, боль в ушах	---
Нарушения стороны сердца	---	Тахикардия, сердцебиение, брадикардия	Синусовая брадикардия	---
Нарушения стороны сосудов	---	Гиперемия, повышение артериального давления, бледность, снижение артериального давления, гиперемия кожных покровов с чувством жара («приливы»)	Похолодание конечностей	
Нарушения стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	---	Одышка, заложенность носа, чувство стеснения в горле, свистящее дыхание, кашель, усиление одышки	Бронхоспазм, боль в гортани, глотке, ринорея, тахипноэ, заложенность верхних дыхательных путей	Гипоксия
Нарушения стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, рвота	Боль в животе, боль в верхних отделах живота, чувство дискомфорта в области живота, чувство	Диспепсия, дисфагия	---

Системно-органно-классы	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
		дискомфорта в желудке, гипестезия полости рта, диарея		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	---	Зуд, крапивница, сыпь, эритема, генерализованный зуд, ангионевротический отек, отек лица, макулезно-папулезная сыпь	Сетчатое ливедо, эритематозная сыпь, сыпь зудом, изменение цвета кожи, неприятные ощущения со стороны кожи	Лейкоцитокластический васкулит
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	---	Боль в конечностях, миалгия, боль в спине, мышечные спазмы, боль в суставах, ригидность мышц, скованность опорно-двигательного аппарата	Мышечно-скелетные боли	---
Общие расстройства нарушения в месте введения	Озноб, лихорадка, чувство холода	Утомляемость, чувство дискомфорта в груди, чувство жара, периферические отеки, боли, астения, боль в груди, отек лица, гипертермия	Гриппоподобное заболевание, боль в месте инфузии, реакции в месте инфузии, тромбоз в месте инъекции, внематочное, отек	---
Лабораторные и инструментальные данные		Учащение ритма сердца		Снижение насыщения кислородом
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Мембранозный гломеруло-нефрит

В этой таблице показатель $\geq 1\%$ определяется как реакции, отмеченные у двух или более пациентов.

Термины нежелательных реакций основаны на терминологии Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)).

Описание отдельных нежелательных реакций

Связанные с инфузией реакции (СИР)

Связанные с инфузией реакции (определяемые как связанные с введением

препарата нежелательные реакции, возникающие в день проведения инфузии) были наиболее часто сообщаемыми связанными с лечением нежелательными реакциями, наблюдавшимися в клинических исследованиях. Эти СИР включали озноб, лихорадку (пирексию/повышение температуры тела/гипертермию), ощущение изменения температуры (ощущение холода/чувство жара), тошноту, рвоту, боль в животе, артериальную гипертензию (повышение артериального давления), гиперемию кожных покровов («приливы»), парестезию (ощущение жжения), упадок сил (заторможенность/чувство общего недомогания/астения), боль (боль в конечностях), миалгию, головную боль, зуд (генерализованный зуд), , боль в грудной клетке (дискомфорт в груди), крапивницу, одышку (усиление одышки), головокружение, бледность, сонливость, тахикардию и сердцебиение.

Развитие сонливости может быть связано с премедикацией антигистаминными препаратами.

Связанные с инфузией реакции контролировались путем снижения скорости инфузии наряду с применением нестероидных противовоспалительных препаратов, жаропонижающих препаратов, антигистаминных препаратов и/или глюкокортикостероидов. У 67 % пациентов наблюдалась по меньшей мере одна реакция, связанная с инфузией. Частота этих реакций со временем уменьшалась.

Считается, что большинство СИР связаны с образованием IgG антител и/или активацией комплемента. У большинства пациентов образовывались IgG антитела к г- α GAL. Антитела появлялись, в среднем, в течение 3 месяцев после первой инфузии препарата Фабразим[®]. Не доказано, что образование IgG антител оказывает какое-либо влияние на эффективность препарата Фабразим[®].

Антитела IgE были выявлены у ограниченного числа пациентов.

Применение у детей

В клиническом исследовании фазы 2 профиль безопасности лечения

препаратом Фабразим® у детей в возрасте 8 лет и старше был сопоставим со взрослыми пациентами. Ограниченная информация из клинического исследования фазы 3b подтверждает, что профиль безопасности лечения препаратом Фабразим® у детей 5-7 лет в дозе 0,5 мг/кг каждые 2 недели или 1,0 мг/кг каждые 4 недели подобен профилю безопасности у детей в возрасте 8 лет и старше, получавших по 1,0 мг/кг каждые 2 недели.

Опыт постмаркетингового применения

Профили нежелательных реакций во время постмаркетингового применения и клинических исследований сопоставимы. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в постмаркетинговый период, включали: ощущения жара или холода, недомогание, мышечно-скелетные боли, отеки, ринит, ринорею и уменьшение насыщения крови кислородом, реакции в месте введения. У одного пациента наблюдался лейкоцитокластический васкулит. Сообщалось об одном случае мембранозного гломерулонефрита.

У небольшого количества пациентов имели место анафилактоидные реакции, которые в некоторых случаях были расценены, как угрожающие жизни. Признаки и симптомы возможных анафилактоидных реакций включали явления локализованного ангионевротического отека, генерализованную крапивницу, бронхоспазм и артериальную гипотензию.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействий

Не проводилось лабораторных исследований в отношении метаболизма препарата. Исходя из метаболизма агалсидазы бета, маловероятно ее влияние на изоферменты цитохрома P450 и фармакокинетическое взаимодействие на уровне метаболизма.

Фабразим® не следует применять одновременно с хлорохином, амиодароном, бенохином или гентамицином вследствие теоретического риска снижения

активности внутриклеточной альфа-галактозидазы (α -агалсидазы).

В связи с отсутствием исследований на совместимость, препарат Фабразим[®] не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами в одной инфузии.

Особые указания

Так как агалсидаза бета (r-haGAL) является рекомбинантным белком, то у пациентов со слабовыраженной ферментативной активностью α -галактозидазы А или ее отсутствием ожидается образование антител IgG. Большинство пациентов вырабатывали антитела IgG к r-haGAL обычно в течение 3 месяцев после первой инфузии препарата Фабразим[®]. С течением времени, большинство серопозитивных пациентов в клинических исследованиях продемонстрировали или снижение титров (≥ 4 -х-кратное снижение титра от пикового значения до последнего измерения) (40 % пациентов), или отсутствие реакции (антитела не обнаруживались, что подтверждено 2 отрицательными последовательными реакциями радиоиммунопреципитации (РИП)) (14 % пациентов) или продемонстрировали постоянный титр антител (35 % пациентов).

У пациентов с антителами к r-haGAL выше вероятность развития СИР, которые представляют собой любую нежелательную реакцию, развившуюся в день проведения инфузии. У этих пациентов повторное введение агалсидазы бета должно проводиться с осторожностью (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо регулярно мониторировать титр IgG антител.

В клинических исследованиях 67 % пациентов испытывали, по крайней мере, одну СИР, большинство из которых были слабо или умеренно выраженными (см. раздел «Побочное действие»). Частота возникновения СИР уменьшалась с течением времени. Пациенты с развившимися легкими или умеренными СИР при применении агалсидазы бета во время клинических исследований продолжили терапию после уменьшения скорости инфузии (0,15 мг/мин; 10 мг/ч) и/или после проведения премедикации антигистаминными препаратами, парацетамолом, ибупрофеном и/или глюкокортикостероидами.

Как при внутривенном введении любого белкового препарата, возможны реакции гиперчувствительности, аллергические реакции.

У небольшого числа пациентов отмечались реакции, напоминающие реакции гиперчувствительности немедленного типа (тип I). В случае возникновения тяжелой аллергической или анафилактоидной реакции следует немедленно прекратить введение препарата Фабразим® и сразу начать проведение интенсивной терапии в соответствии с современными клиническими стандартами по оказанию неотложной медицинской помощи. После развития тяжелой реакции гиперчувствительности или анафилактоидной реакции следует рассмотреть риски и пользу от возобновления введения препарата Фабразим®.

Успешное возобновление лечения препаратом Фабразим® проводилось пациентам, которые имели положительный кожный тест или положительный результат теста на наличие антител IgE к г-hαGAL. Первоначальное введение препарата при возобновлении лечения должно быть в низкой дозе (половина терапевтической дозы (0,5 мг/кг) и со скоростью в 25 раз меньшей, чем первоначальная стандартная рекомендуемая скорость введения (0,01 мг/мин)). При нормальной переносимости такой инфузии, доза может быть увеличена до терапевтической дозы 1 мг/кг и скорость инфузии может быть постепенно увеличена путем ее медленного повышения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований по оценке влияния препарата Фабразим® на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности не проводилось.

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами в день введения препарата Фабразим®, поскольку могут возникать головокружение, сонливость, вертиго и обмороки.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для

инфузий 35 мг в количестве, эквивалентном 35 мг г- haGAL, во флаконе из стекла типа I вместимостью 20 мл, укупоренный силиконизированной резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и обжатый пластиковым колпачком.

По 1, 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °C (в холодильнике).

Хранить в недоступном для детей месте!

Хранение восстановленного и разведенного раствора:

С точки зрения микробиологической безопасности, продукт должен быть использован немедленно. Если раствор не был использован немедленно, ответственность за его хранение и условия хранения целиком лежит на использующем его лице, однако данный раствор не должен храниться более 24 часов при температуре 2°C - 8°C в защищенном от света месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Джензайм Европа Б.В., Нидерланды

Гуимиир 10, 1411 ДД Наарден, Нидерланды

Производство готовой лекарственной формы, первичная упаковка:

Джензайм Ирландия Лимитед, Ирландия.

Genzyme Ireland Limited, Ireland

IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland

Вторичная (потребительская) упаковка, выпускающий контроль качества:

Джензайм Ирландия Лимитед, Ирландия.

Genzyme Ireland Limited, Ireland

IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford

Или

Джензайм Лтд., Великобритания.

Genzyme Ltd., United Kingdom

37 Hollands Road, Haverhill Suffolk, CB9 8PU, United Kingdom

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Санофи Россия», Россия

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

Менеджер по регистрации



О.М. Ковбасенко

CCDS v.04

