

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фабразим®

МИНЗДРАВ РОССИИ

2 807 22

СОГЛАСОВАНО

наименование лекарственного препарата

лиофилизат для приготовления концентрата

для приготовления раствора для инфузий, 35 мг

лекарственная форма, дозировка

Джензайм Ирландия Лимитед, Ирландия

наименование производителя, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения « ____ » 2 807 22 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	Раздел исключен.

148494

Старая редакция	Новая редакция
последовательность идентичны таковым у природной формы β-галактозидазы.	
Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.	Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.
Фармакотерапевтическая группа: Другие препараты, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы, ферменты.	Фармакотерапевтическая группа: другие препараты, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы, ферменты.
Фармакодинамика	Фармакодинамика 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.
Болезнь Фабри	Болезнь Фабри
Болезнь Фабри является	Болезнь Фабри является

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<i>Механизм действия</i>	<i>Механизм действия</i>
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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. <i>Клиническая эффективность и безопасность</i> 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	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. <i>Клиническая эффективность и безопасность</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
гистологически при помощи световой и электронной микроскопии. Наблюдалось уменьшении 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.	гистологически при помощи световой и электронной микроскопии. Наблюдалось уменьшении 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.	14 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 2 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,	В первом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, проведенном у 58 пациентов (56 пациентов мужского пола и 2 пациента женского пола) с классическим фенотипом болезни Фабри, применение препарата Фабразим® привело к эффективной элиминации GL-3 из сосудистого

Старая редакция	Новая редакция
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 ($p < 0,001$).	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	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

Старая редакция						Новая редакция					
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).						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-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*		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**	Почки	0/29	20/29	24/24	23/25	8/8**
Сердце	1/29	21/29	13/18	19/22	6/8**	Сердце	1/29	21/29	13/18	19/22	6/8**
Кожа	1/29	29/29	25/26	26/27	31/36	Кожа	1/29	29/29	25/26	26/27	31/36
* Сообщалось о результатах, где была проведена биопсия.						* Сообщалось о результатах, где была проведена биопсия.					
** В клиническом исследовании AGAL-005-99 биопсия на 54 неделе была необязательной.						** В клиническом исследовании AGAL-005-99 биопсия на 54 неделе была необязательной.					
У большинства пациентов функция почек оставалась стабильной согласно показателям клубочковой						У большинства пациентов функция почек оставалась стабильной согласно показателям клубочковой					

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	агалсидазой бета. В другом рандомизированном (2:1) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 4 фазы, проведенном у 82 пациентов (72 мужчин и 10 женщин) с классическим фенотипом болезни Фабри, 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

Старая редакция	Новая редакция
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)	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 пациента 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)

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<i>Применение у детей</i> 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	<i>Применение у детей</i> В открытом исследовании у детей с болезнью Фабри участвовало 16 пациентов в возрасте от 8 до 16 лет (14 пациентов мужского пола и 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
соответствовали предусмотренными 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».	соответствовали предусмотренными 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».
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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. Для пациентов с массой тела более 30 кг при нормальной переносимости препарата можно постепенно увеличивать скорость инфузии на 0,05–0,08 мг/мин (шаг увеличения 3–5 мг/ч) при выполнении последующих инфузий. Минимальная продолжительность инфузии составляет 1,5 часа (с учетом индивидуальной переносимости препарата).	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/ч) 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. Для пациентов с массой тела ≥ 30 кг при нормальной переносимости препарата можно постепенно увеличивать скорость инфузии на 0,05–0,08 мг/мин (шаг увеличения 3–5 мг/ч) при выполнении каждой последующей инфузии. В клинических исследованиях продолжительность инфузии уменьшали до 1,5 ч у пациентов с массой тела ≥ 30 кг на основании индивидуальной переносимости

Старая редакция	Новая редакция
Для пациентов с массой тела менее 30 кг максимальная скорость инфузии составляет 0,25 мг/мин (15 мг/ч). 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. <i>Особые группы пациентов</i> <i>Пациенты с нарушением функции</i>	препарата. Для пациентов с массой тела <30 кг максимальная скорость инфузии составляет 0,25 мг/мин (15 мг/ч). 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. <i>Особые группы пациентов</i> <i>Пациенты с нарушением функции</i>

Старая редакция	Новая редакция
<i>почек</i> У пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Исследования у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились. <i>Применение у пациентов пожилого возраста</i> 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. <i>Применение у детей</i> Коррекция дозы у детей не требуется. В целом, безопасность и эффективность препарата Фабразим® при введении в дозе 1 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели у детей в возрасте 8–16 лет в клинических исследованиях сопоставимы с	<i>почек</i> У пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Исследования у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились. <i>Применение у пациентов пожилого возраста</i> 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. <i>Применение у детей</i> Коррекция дозы у детей не требуется. В целом, безопасность и эффективность препарата Фабразим® при введении в дозе 1 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели у детей в возрасте от 8 до 16 лет в клинических исследованиях сопоставимы с

Старая редакция	Новая редакция
такowymi у взрослых. Пациентов в возрасте младше 8 лет не включали в клинические исследования. В рамках обсервационного исследования оценивали 24 пациентов в возрасте 2–7 лет и 36 пациентов в возрасте от 8 до 16 лет. В период пострегистрационного применения общий профиль безопасности препарата Фабразим® при применении у детей соответствовал профилю безопасности у взрослых.	такowymi у взрослых. Пациентов в возрасте младше 8 лет не включали в клинические исследования. В рамках обсервационного исследования оценивали 24 пациентов в возрасте от 2 до 7 лет и 36 пациентов в возрасте от 8 до 16 лет. В период пострегистрационного применения общий профиль безопасности препарата Фабразим® при применении у детей соответствовал профилю безопасности у взрослых.
<i>Инструкции по использованию, обращению и уничтожению остатков препарата</i>	<i>Инструкция по использованию, обращению и уничтожению остатков препарата</i>
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.	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.
<u>Следует соблюдать правила асептики!</u>	<u>Следует соблюдать правила асептики.</u>
Определяют необходимое количество флаконов для восстановления в соответствии с индивидуальной массой тела пациента, извлекают их	Определяют необходимое количество флаконов для восстановления в соответствии с индивидуальной массой тела пациента, извлекают их

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<i>Восстановление (приготовление концентрата)</i>	<i>Восстановление (приготовление концентрата)</i>
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.	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	Восстановленный раствор (концентрат) содержит 5 мг/мл агалсидазы бета, и представляет собой прозрачный и бесцветный

Старая редакция	Новая редакция
раствор. рН 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. <i>Разведение концентрата</i> Перед разведением концентрата из инфузионного контейнера рекомендуется удалить объем 0,9 % раствора натрия хлорида, равный объему концентрата. Удаляют воздух из инфузионного контейнера, чтобы минимизировать	раствор. рН 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. <i>Разведение концентрата</i> Перед разведением концентрата из инфузионного контейнера рекомендуется удалить объем 0,9 % раствора натрия хлорида, равный объему концентрата. Удаляют воздух из инфузионного контейнера, чтобы минимизировать

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
разведенный раствор. Не следует встряхивать или энергично взбалтывать содержимое инфузионного контейнера.	разведенный раствор. Не следует встряхивать или энергично взбалтывать содержимое инфузионного контейнера.
<i>Введение</i>	<i>Введение</i>
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 СИР. После определения переносимости препарата пациентом, скорость инфузии можно постепенно увеличить в последующих инфузиях в случае переносимости ее увеличения.	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/ч), чтобы минимизировать возможное развитие СИР. После определения переносимости препарата пациентом, скорость инфузии можно постепенно увеличить в последующих инфузиях в случае переносимости ее увеличения.
<i>Утилизация</i>	<i>Утилизация</i>
Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать согласно местным требованиям.	Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать согласно местным требованиям.

Старая редакция	Новая редакция
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.	Претензии потребителей направлять по адресу: АО «Санофи Россия», Россия. 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Телефон: (495) 721-14-00.

Менеджер по регистрации



Ключников П.В.



148494