

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и  
безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «04» 02 2021 г.  
№ N036344, N036345

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства (Листок-вкладыш)**

#### **Торговое наименование**

Фабразим®

#### **Международное непатентованное название**

Агалсидаза бета

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 5 мг и 35 мг

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушения обмена веществ другие. Ферментные препараты. Агалсидаза бета.

Код АТХ А16АВ04

#### **Показания к применению**

– длительная ферменто-заместительная терапия у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри (недостаточность альфа-галактозидазы А) у для взрослых и детей в возрасте 8 лет и старше

#### **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

##### ***Противопоказания***

– повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата

##### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

##### **Иммуногенность**

Поскольку агалсидаза бета (r-haGAL) представляет собой рекомбинантный белок, развитие IgG антител, предполагается у пациентов с небольшим или

Решение: N036344

Дата решения: 04.02.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

вообще без остаточной ферментативной активности. У большинства пациентов IgG антитела к r-hαGAL развились как правило в течение 3 месяцев после первого вливания препарата Фабразим®. Со временем, у большинства серопозитивных больных в клинических испытаниях отмечилась тенденция либо к снижению титров (на основе  $\geq 4$ -кратного уменьшения величины титра от пика измерения до последнего измерения) (40% пациентов), к переносимости (антител не обнаружено, подтверждено 2-умя последовательными анализами методом радиоиммунопреципитации) (14% больных) либо к демонстрации плато (35% пациентов).

#### Реакции, связанные с инфузией

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

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

#### Повышенная чувствительность

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

Небольшое число пациентов испытали реакции, указывающие на возникновение немедленной (тип I) гиперчувствительности. Если возникают серьезные аллергические или анафилактические типы реакций, нужно немедленно прекратить введение препарата Фабразим® и начать соответствующее лечение. Необходимо соблюдать действующие медицинские стандарты для экстренного лечения. С осторожностью, Фабразим® был повторно введен всем 6 пациентам с положительным результатом на IgE антитела либо тем, у кого был положительный результат теста на чувствительность кожи к препарату Фабразим®. Первоначальное повторное введение препарата проводилось с низкой дозой и при более низкой скорости инфузии (1/2 терапевтической дозы при 1/25 исходной стандартной рекомендуемой скорости). Если пациент переносит инфузию, доза может быть увеличена для достижения

Решение: N036344

Дата решения: 04.02.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

терапевтической дозы 1 мг/кг и скорость инфузии может быть увеличена путем медленного титрования вверх, в зависимости от переносимости.

#### Пациенты с прогрессирующей почечной недостаточностью

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

#### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Данные о взаимодействии с другими лекарственными препаратами отсутствуют.

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

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

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

#### ***Специальные предупреждения***

##### *Фертильность*

Не проводилось исследований для оценки потенциального влияния препарата Фабразим<sup>®</sup> на снижение фертильности.

##### *Во время беременности или лактации*

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

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

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

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

## **Рекомендации по применению**

Решение: N036344

Дата решения: 04.02.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

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

### ***Режим дозирования***

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

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

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

### **Особые группы пациентов**

#### ***Пациенты с почечной недостаточностью***

У пациентов с почечной недостаточностью коррекции режима дозирования не требуется.

#### ***Пациенты с печеночной недостаточностью***

Исследования у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось.

#### ***Пациенты пожилого возраста***

Безопасность и эффективность применения препарата у лиц старше 65 лет не установлены, и в настоящее время отсутствуют рекомендации по режиму дозирования у данных пациентов.

#### ***Дети***

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

### ***Метод и путь введения***

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

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

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

Приготовление препарата осуществлять в асептических условиях

Необходимо определить требуемую дозу, основываясь на весе пациента.

Достать необходимые флаконы из холодильника для того, чтобы они достигли комнатной температуры (примерно на 30 минут). Каждый флакон

Решение: N036344

Дата решения: 04.02.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

препарата Фабразим® предназначен только для однократного использования.

#### *Растворение*

1. Растворите содержимое каждого из флаконов препарата Фабразим® (5 мг) в 1,1 мл воды для инъекций или (35 мг) в 7,2 мл воды для инъекций. При этом необходимо избегать сильного воздействия струи воды для инъекций на порошок. Избегать вспенивания. Добавление воды осуществляется медленно по каплям на внутреннюю поверхность флакона, а не на лиофилизированную таблетку. Осторожно покрутить и покачать флакон. Нельзя переворачивать и трясти флакон, а также допускать сильное вращение.
2. Полученный раствор порошка содержит 5 мг агалсидазы бета в 1 мл, и представляет собой прозрачный бесцветный раствор. Значение pH раствора составляет около 7.0. Перед дальнейшим разбавлением необходимо произвести визуальную оценку раствора порошка в каждом из флаконов на предмет присутствия твердых частиц и изменения цвета. Раствор, изменивший окраску или содержащий твердые частицы использовать нельзя.
3. После растворения рекомендуется немедленно произвести дальнейшее разбавление раствора для того, чтобы избежать образования твердых белковых частиц.
4. Все неиспользованные препараты или отходы должны быть утилизированы согласно местным требованиям.

#### *Разбавление*

1. Перед добавлением необходимого количества раствора порошка препарата Фабразим® рекомендуется отобрать равный объем 0.9% раствора хлорида натрия для внутривенного вливания из инфузионного мешка.
2. Для того, чтобы минимизировать поверхность соприкосновения жидкости с воздухом, необходимо удалить из инфузионного мешка воздушные прослойки.
3. Медленно отобрать по 1,0 мл (что эквивалентно 5 мг) или 7.0 мл (что эквивалентно 35 мг) раствора порошка из каждого из флаконов до достижения общего объема раствора, требуемого для данного пациента. Не использовать иглы с фильтром. Избегать вспенивания.

Решение: N036344

Дата решения: 04.02.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

4. Затем медленно ввести раствор порошка непосредственно в 0.9% раствор хлорида натрия для внутривенного вливания (а не в оставшиеся воздушные прослойки) до достижения конечной концентрации препарата от 0.05 мг/мл до 0.7 мг/мл. Определить суммарный объем 0.9% раствора хлорида натрия для внутривенного вливания (от 50 до 500 мл), основываясь на индивидуальной дозировке. Для дозировок, меньших, чем 35 мг использовать 50 мл раствора, для дозировок от 35 до 70 мг использовать 100 мл раствора, для дозировок от 70 до 100 мг использовать 250 мл раствора и для дозировок, превышающих 100 мг, использовать 500 мл. После этого плавно перевернуть или слегка помассировать инфузионный мешок для перемешивания разбавленного раствора. Нельзя трясти и чрезмерно взбалтывать инфузионный мешок.

#### *Введение препарата*

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

Для пациентов, хорошо переносящих инфузии, может рекомендоваться проведение инфузий препарата Фабразим® в домашних условиях. Решение о переходе на домашние инфузии принимается после оценки и рекомендации лечащего врача. Выполнение инфузий больным, либо ухаживающим за ним человеком, требует специального обучения у профессионального медика в условиях клиники. Пациент или ухаживающий за ним человек инструктируются по технике проведения инфузий и ведению дневника лечения.

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

#### ***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки.***

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

Решение: N036344

Дата решения: 04.02.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

При возникновении вопросов по применению препарата обращайтесь за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае**

*Очень часто*

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

*Часто*

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

*Не часто* ринит

- гиперестезия, тремор
- зуд и покраснение глаз
- отек уха, боль в ушах
- синусовая брадикардия

Решение: N036344

Дата решения: 04.02.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

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

*Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*

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

### **Описание отдельных нежелательных реакций**

#### *Инфузионные реакции*

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

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

#### *Применение в педиатрии*

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

Решение: N036344

Дата решения: 04.02.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

**При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов.**

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

или

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаев, 187Б

телефон: +7(727) 244-50-96

e-mail: [info.KZ@emailph4.aventis.com](mailto:info.KZ@emailph4.aventis.com);

[Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)

### **Дополнительные сведения**

#### ***Состав лекарственного препарата***

1 флакон содержит

*активное вещество* - агалсидаза бета 5 мг или 35 мг,

*вспомогательные вещества*: маннитол, натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфата гептагидрат.

#### ***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Порошок или плотная масса белого или почти белого цвета.

Восстановленный препарат – прозрачный раствор, свободный от видимых частиц.

### **Форма выпуска и упаковка**

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

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

### **Срок хранения**

Срок хранения 3 года

Не применять по истечении срока годности!

#### ***Условия хранения***

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Решение: N036344

Дата решения: 04.02.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

## **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

## **Сведения о производителе**

Джензайм Ирландия Лимитед

ИДА Индустириал Парк, Олд Килмеаден Роад, Уотерфорд, Ирландия

Тел.: +35 35 15 94 100

Факс: +35 35 15 94 105

e-mail: [WaterfordRegulatoryAffairsTeam@emailph4.aventis.com](mailto:WaterfordRegulatoryAffairsTeam@emailph4.aventis.com)

## **Держатель регистрационного удостоверения**

Нидерланды

Джензайм Европа Б.В.

Паашеувелвег 25, 1105 БП Амстердам

Тел.: +31 (0) 20 24 54 000

Факс: +31 (0) 24 53 331

e-mail: [info.nl@sanofi.com](mailto:info.nl@sanofi.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаев, 187Б

Тел.: +7 (727) 244 50 96/97

e-mail: [info.KZ@emailph4.aventis.com](mailto:info.KZ@emailph4.aventis.com);

[Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)

Решение: N036344

Дата решения: 04.02.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Решение: N036344

Дата решения: 04.02.2021

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе