

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Фабагал, 35 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ****2.1. Общее описание**

Агалсидаза бета представляет собой рекомбинантную форму  $\alpha$ -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  $\beta$ -галактозидазы.

**2.2. Качественный и количественный состав**

Действующее вещество: агалсидаза бета.

Каждый флакон содержит 35 мг агалсидазы бета.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизированная таблетка или порошок от белого до почти белого цвета.

Восстановленный раствор представляет собой прозрачную бесцветную жидкость.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Препарат Фабагал показан для длительной ферментозаместительной терапии у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри (дефицит  $\alpha$ -галактозидазы А). Препарат Фабагал показан для применения у взрослых, детей и подростков в возрасте от 8 лет и старше.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

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

### Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Фабагал 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/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  $\geq 30$  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  $\geq 30$  кг на основании индивидуальной переносимости 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.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Исследования у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Безопасность и эффективность применения препарата у пациентов в возрасте старше

65 лет не установлены, поэтому для таких пациентов рекомендации по схеме дозирования в настоящее время отсутствуют.

#### Дети

Коррекция дозы у детей не требуется. В целом, безопасность и эффективность препарата 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 таковыми у взрослых. Пациентов в возрасте младше 8 лет не включали в клинические исследования. В рамках обсервационного исследования оценивали 24 пациента 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 при применении у детей соответствовал профилю безопасности у взрослых.

#### Способ применения

Препарат вводится в виде внутривенной инфузии.

Инструкции по приготовлению и растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

### **4.3. Противопоказания**

Гиперчувствительность к агалсидазе бета или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Ограничения по применению препарата в зависимости от возраста пациента приведены в разделе 4.2.

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Так как агалсидаза бета (r-haGAL) является рекомбинантным белком, то у пациентов со слабовыраженной ферментативной активностью  $\alpha$ -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. С течением времени, большинство серопозитивных пациентов в клинических исследованиях продемонстрировали или снижение титров ( $\geq 4$ -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 связанных с инфузией реакций (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 4.8).

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 4.8). 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 анафилактической реакции следует немедленно прекратить введение препарата Фабагал и сразу начать проведение интенсивной терапии в соответствии с современными клиническими стандартами по оказанию неотложной медицинской помощи. После развития тяжелой реакции гиперчувствительности или анафилактической реакции следует рассмотреть риски и пользу от возобновления введения препарата Фабагал.

Успешное возобновление лечения препаратом Фабагал проводилось пациентам, которые имели положительный кожный тест или положительный результат теста на наличие антител IgE к r-haGAL. 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.

#### Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на флакон, то есть по сути не содержит натрия.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

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. Фабагал не следует применять одновременно с хлорохином, амиодароном, бенохином или гентамицином вследствие теоретического риска снижения активности внутриклеточной  $\alpha$ -галактозидазы ( $\alpha$ -агалсидазы).

В связи с отсутствием исследований на совместимость, препарат Фабагал не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами в одной инфузии.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Беременность

Данные о применении 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 Фабагал 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.

##### Лактация

Неизвестно, 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 Фабагал в течение периода грудного вскармливания.

##### Фертильность

Исследований по оценке потенциальных неблагоприятных эффектов препарата Фабагал на фертильность не проводилось.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Агалсидаза бета оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами в день введения препарата, поскольку могут возникать головокружение, сонливость и обморок (см. раздел 4.8).

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Поскольку агалсидаза бета (r-hαGAL) 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 большая вероятность возникновения связанных с инфузией реакций. У небольшого числа пациентов были зарегистрированы реакции, свидетельствующие о гиперчувствительности немедленного типа (тип I) (см. раздел 4.4).

Очень частые нежелательные реакции включали озноб, гипертермию, ощущение 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 анафилактикоидные 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 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

| <b>Системно-органные классы</b>               | <b>Очень часто</b>        | <b>Часто</b>   | <b>Нечасто</b>                   | <b>Частота неизвестна</b> |
|---|---------------------------|--|----------------------------------|---------------------------|
| Инфекции и инвазии                            | -                         | Назофарингит   | Ринит                            | -                         |
| Нарушения со стороны иммунной системы         | -                         | -  | -                                | Анафилактикоидные реакции |
| Нарушения со стороны нервной системы          | Головная боль, парестезия | Головокружение, сонливость, гипестезия, ощущение жжения, летаргия, обморок                         | Гиперестезия, тремор             | -                         |
| Нарушения со стороны органа зрения            | -                         | Повышенное слезоотделение  | Зуд в глазах, гиперемия глаз     | -                         |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта | -                         | Звон в ушах, вертиго   | Отек ушной раковины, боль в ушах | -                         |
| Нарушения со стороны сердца                   | -                         | Тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия   | Синусовая брадикардия            | -                         |
| Нарушения со стороны сосудов                  | -                         | Приливы (приливы к кожным покровам с ощущением жара), повышение артериального давления, бледность, | Похолодание конечностей          | -                         |

| Системно-органные классы   | Очень часто                       | Часто   | Нечасто  | Частота неизвестна             |
|--|-----------------------------------|---|--|--------------------------------|
|  |                                   |   |  |                                |
|  |                                   | снижение артериального давления   |  |                                |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | -                                 | Одышка, заложенность носа, ощущение стеснения в горле, свистящее дыхание, кашель, усиление одышки   | Бронхоспазм, боль в гортани, глотке, ринорея, тахипноэ, заложенность верхних дыхательных путей                         | Гипоксия                       |
| Желудочно-кишечные нарушения   | Тошнота, рвота                    | Боль в животе, боль в верхних отделах живота, ощущение дискомфорта в области живота, ощущение дискомфорта в желудке, гипестезия полости рта, диарея | Диспепсия, дисфагия  | -                              |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | -                                 | Зуд, крапивница, сыпь, эритема, генерализованный зуд, ангионевротический отек, отек лица, макуло-папулезная сыпь                                    | Сетчатое ливедо, эритематозная сыпь, сыпь с зудом, изменение цвета кожи, неприятные ощущения со стороны кожи           | Лейкоцитокластический васкулит |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани                | -                                 | Боль в конечностях, миалгия, боль в спине, мышечные спазмы, боль в суставах, напряженность мышц, скованность опорно-двигательного аппарата          | Мышечно-скелетные боли   | -                              |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                                     | Озноб, лихорадка, ощущение холода | Утомляемость, ощущение дискомфорта в груди, ощущение 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, недомогание, отек | -                              |
| Лабораторные и инструментальные данные   | -                                 | -   | -  | Снижение насыщения кислородом  |
| Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей                               | -                                 | -   | -  | Мембранозный гломерулонефрит   |

В этой таблице показатель  $\geq 1\%$  определяется для реакций, отмеченных 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/ощущение жара), тошноту, рвоту, боль в животе, артериальную гипертензию (повышение артериального давления), гиперемию кожных покровов («приливы»), парестезию (ощущение жжения), ощущение усталости (летаргия/ощущение 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 ощущение сердцебиения.

Развитие сонливости может быть связано с премедикацией антигистаминными препаратами.

СИР 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. Случаи развития СИР могут быть связаны с образованием IgG антител. У большинства пациентов с классической болезнью Фабри образовались IgG антитела к r-hαGAL, что было ожидаемо. У большинства пациентов антитела появлялись в течение первых 3 месяцев лечения. Титры антител со временем снижались, а у некоторых пациентов результат теста на антитела стал отрицательным. У некоторых пациентов образовались нейтрализующие антитела (НАт), которые *in vitro* ингибировали каталитическую активность агалсидазы бета, и которые также со временем снижались; у небольшого количества пациентов образовались НАт, ингибирующие клеточное поглощение.

Как правило, у женщин антитела образуются реже и имеют более низкие титры, чем у мужчин, при этом у большинства пациенток определяется отрицательный тест на антитела. Пациенты с усеченными мутациями гена GLA или с активностью α-галактозидазы А в плазме крови  $\leq 1,5$  нмоль/ч/мл имели более высокий риск образования антител и более высокие титры по сравнению с пациентами с неусеченными мутациями



гена GLA или более высокой активностью фермента.

В целом, более чем у 90% взрослых пациентов и детей, получавших лечение агалсидазой бета, были достигнуты и поддерживались нормальные уровни глоботриаозилцерамида (GL-3) в плазме крови, независимо от образования антител к агалсидазе бета. Образование антител не оказывало значимого воздействия на клиническую эффективность препарата.

#### *Применение у детей*

В клиническом исследовании фазы 2 профиль безопасности лечения препаратом 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 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.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 800 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

#### **4.9. Передозировка**

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

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ; ферменты.

Код АТХ: A16AB04

Фабагал является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

#### Болезнь Фабри

Болезнь Фабри является наследственным гетерогенным и прогрессирующим заболеванием с поражением многих систем, которое наблюдается как у мужчин, так и женщин. Заболевание характеризуется дефицитом  $\alpha$ -галактозидазы. Снижение или отсутствие активности  $\alpha$ -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 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:

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. 14 пациентов, принимавших участие в исследовании с подбором диапазона доз, были включены в открытое продолжение клинического исследования препарата в дозе 1,0 мг/кг каждые 2 недели.

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 привело к эффективной элиминации GL-3 из сосудистого эндотелия почек после 20 недель лечения. Клиренс наблюдался у 69% (20/29) пациентов, получавших препарат, 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) |   |
| 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 препаратом на функцию почек было ограниченным.

Эффективность препарата также была оценена в открытом клиническом исследовании фазы 2, проведенном у 13 пациентов-японцев, которые получали лечение препаратом 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 препаратом.

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 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, 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 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 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 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.

В исследовании у 10 пациентов старше 16 лет препарат Фабагал вводили в дозе 1 мг/кг каждые 2 недели, всего 12 раз. За час до введения исследуемого препарата вводили ацетаминофен (1000 мг или меньше) или ибупрофен (400 мг или меньше) и гидроксизин (50 мг или меньше). Скорость инфузии препарата Фабагал составляла до 0,25 мг/мин, и препарат уровень GL-3 в плазме крови достиг нормального уровня и сохранялся таковым в течение

всего срока наблюдения 22 недели. ). Применение Фабагала привело к достоверному снижению уровней Gb3 в плазме и моче у пациентов с БФ. Таким образом, это исследование показало эффективность и безопасность Фабагала.

В исследовании с участием 8 пациентов препарат Фабагал вводили в общей сложности 48 раз в течение 118 недель с той же дозировкой и схемой введения оценивался длительный эффект. На 70-й неделе уровень GL-3 в плазме сохранялся ниже нормального уровня.

#### *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 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 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 5 до 18 лет был рандомизирован до развития клинических симптомов, вовлекающих основные органы. Все пациенты получали препарат 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 предусмотренными протоколом исследования критериям увеличения дозы, двум пациентам доза была увеличена до рекомендованной – 1 мг/кг каждые 2 недели. Рекомендации по применению препарата у детей см. раздел 4.2.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

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 ( $AUC_{\infty}$ ) 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;  $AUC_{\infty}$  – 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.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

D-маннитол

Натрия дигидрофосфата дигидрат

Динатрия гидрофосфата дигидрат

### **6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

#### Восстановленные и разведенные растворы

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов при температуре 2-8 °С.

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2-8 °С, если восстановление (разбавление) не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Условия хранения после восстановления (разбавления) лекарственного препарата см. в подразделе 6.3 настоящего раздела.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

Флакон (стекло I типа) вместимостью 20 мл. Флакон укупорен пробкой лиофильной под алюминиевой обкаткой и закрыт отщелкивающейся пластиковой крышкой с контролем первого вскрытия.

1 флакон препарата помещают в пачку картонную с контролем первого вскрытия и с инструкцией по медицинскому применению.

### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, или работы с ним**

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий сле-



дует 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 предназначен только для однократного использования.

#### Восстановление лиофилизата (приготовление концентрата)

Каждый флакон препарата восстанавливают 7,2 мл воды для инъекций.

Следует избегать вспенивания и быстрого добавления воды к лиофилизату. Воду для инъекций следует добавлять медленно по каплям на внутреннюю стенку флакона с препаратом, избегая ее добавления непосредственно на лиофилизат, осторожно наклоняя и поворачивая флакон. Флакон не следует переворачивать, вращать или встряхивать.

Восстановленный раствор представляет собой прозрачную бесцветную жидкость.

#### Разведение концентрата

1. Перед добавлением восстановленного раствора (концентрата) препарата Фабагал для обеспечения дозы пациента из инфузионного контейнера рекомендуется удалить равный объем 0,9% раствора натрия хлорида.
2. Удаляют воздух из инфузионного контейнера, чтобы минимизировать взаимодействие воздуха и раствора.
3. 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.
4. 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 не более 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 0,2 мкм фильтр с низким уровнем связывания белка, 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 реакций на внутривенное вливание. После определения переносимости препарата пациентом, скорость инфузии можно постепенно увеличить в последующих инфузиях, в случае переносимости ее увеличения.

#### Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «НПО Петровакс Фарм»

142143, Московская обл., г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Тел./факс: +7-800-234-44-80

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «НПО Петровакс Фарм»

142143, Московская обл., г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

Тел./факс: +7-800-234-44-80

### **8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ**

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Фабагал доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" (<http://eec.eaeunion.org/>).