

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фабразим 35 mg, прах за концентрат за инфузионен разтвор.  
Fabrazyme 35 mg, powder for concentrate for solution for infusion.

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон Фабразим/Fabrazyme съдържа номинално количество от 35 mg agalsidase beta. След разреждане със 7,2 ml вода за инжекции, всеки флакон Фабразим/Fabrazyme съдържа 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalsidase beta. Полученият разтвор трябва да бъде допълнително разреден (вижте раздел 6.6).

Agalsidase beta представлява рекомбинантна форма на  $\alpha$ -галактозидаза А и се произвежда с технология на рекомбинантна ДНК, използвайки клетъчна култура от яйчник на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary – CHO). Аминокиселинната последователност на рекомбинантната форма, както и кодиращата я нуклеотидна последователност са идентични с естествената форма на  $\alpha$ -галактозидазата.

За помощните вещества, вижте раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

Фабразим/Fabrazyme е показан за продължителна ензимозаместваща терапия при пациенти с потвърдена диагноза на болест на Фабри (дефицит на  $\alpha$ -галактозидаза А).

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Лечението с Фабразим/Fabrazyme трябва да се извършва под наблюдение на лекар, притежаващ опит в лечението и наблюдението на пациенти с болест на Фабри или други наследствени метаболитни заболявания.

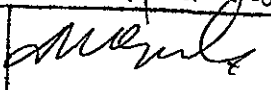
Препоръчаната доза Фабразим/Fabrazyme е 1mg/kg телесно тегло, която се прилага веднаж на всеки 2 седмици като интравенозна инфузия. За допълнителни препоръки вижте раздел 6.6.

Началната скорост на инфузия не трябва да надвишава 0,25 mg/минута (15 mg/час), за да се сведе до минимум потенциалната поява на свързани с инфузията реакции. След установяване на поносимостта при пациента, скоростта на инфузията може да бъде увеличена постепенно при следващите инфузии.

При пациенти с бъбречна недостатъчност не се налага коригиране на дозата.

Не са правени проучвания върху пациенти с чернодробна недостатъчност.

Не е установена безопасността и ефикасността на Фабразим/Fabrazyme при деца на възраст под 16 години и при пациенти над 65 години и на този етап не може да бъде препоръчана схема на дозиране за тези пациенти.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 10406/22.02.05	
668/08.02.05	



### 4.3 Противопоказания

Животозастрашаваща свръхчувствителност (анафилактична реакция) към лекарственото вещество или някое от помощните вещества.

### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

При почти всички пациенти с прилагане на препоръчаната начална доза, се очаква да се появят IgG антитела към agalsidase beta най-често в рамките на 3 месеца от началото на лечението.

След лечение до 2 години 63% от пациентите, които са били анти тяло - позитивни, показват намаляване на титъра на антителата с течение на времето.

Останалите 37% са показали задържане на нивото на титъра на антителата.

При ограничен брой пациенти са доказани IgE антитела. При двама от тези пациенти е бил приложен отново пробно Фабразим/Fabrazyme без проблеми и е продължено лечението.

Пациентите с антитела към agalsidase beta имат по-висок риск от свързани с инфузията реакции, които се дефинират като всеки нежелан ефект, възникващ по време на инфузията или до края на деня на инфузията (вижте раздел 4.8).

Тези пациенти трябва да бъдат лекувани предпазливо при повторно прилагане на agalsidase beta.

Първоначално при около половината от пациентите е имало свързани с инфузията реакции (вижте раздел 4.8). Във фаза 3 клиничното изпитване и неговото продължение, свързаните с инфузията реакции са били овладявани с намаляване на скоростта на инфузията или предварително приложение на антихистаминови лекарства, парацетамол, ибупрофен и/или кортикостероиди.

Както при всеки интравенозен протеинов продукт, и тук са възможни реакции на свръхчувствителност от алергичен тип.

При пациенти, при които е имало леки или средни по тежест реакции на свръхчувствителност при лечение с agalsidase beta по време на клиничните изпитвания, терапията е била продължена след намаляване на скоростта на инфузията (~0,15mg/минута; 10mg/час) и предварително лечение с антихистаминови лекарства, парацетамол, ибупрофен и/или кортикостероиди.

При малък брой пациенти са наблюдавани реакции, предполагащи развитието на свръхчувствителност от бърз тип (Тип I). При поява на тежки алергични или анафилактични реакции, незабавно трябва да бъде преустановено въвеждането на Фабразим/Fabrazyme и да се започне подходящо лечение. Необходимо е да се спазват действащите медицински стандарти за спешно лечение.

Ефектът от лечението с Фабразим/Fabrazyme по отношение на бъбреците може да е ограничен при пациенти с напреднал стадий на бъбречно засягане.

Не са правени проучвания за оценяване на потенциални ефекти на Фабразим/Fabrazyme по отношение на нарушена репродуктивна способност.

### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Не са провеждани проучвания in vitro върху метаболизма. Имайки пред вид данните за неговия метаболизъм, agalsidase beta е малко вероятен кандидат за цитохром P450 медираните лекарствени взаимодействия.



Фабразим/Fabrazume не трябва да се прилага съвместно с хлорохин, амиодарон, бенохин или гентамицин поради теоретичен риск от инхибиране на вътреклетъчната активност на  $\alpha$ -галактозидаза.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Не съществуват достоверни данни за използването на agalsidase beta при бременни жени.

Проучванията върху животни не показват директни или индиректни вредни ефекти върху ембрионалното/феталното развитие (вижте раздел 5.3).

Фабразим/Fabrazume не трябва да бъде използван по време на бременност, освен ако това не е несъмнено належащо.

Agalsidase beta може да бъде отделен в кърмата. Тъй като не съществуват данни за влиянието върху новородените, приемащи agalsidase beta чрез кърмата, се препоръчва да се спре кърменето, ако се прилага Фабразим/Fabrazume.

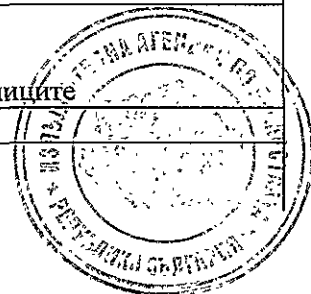
#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са правени проучвания за влиянието на Фабразим/Fabrazume върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), които са докладвани като свързани с приложението на Фабразим/Fabrazume в доза 1 mg/kg при общо 58 пациента, с продължителност на лечението до 12 месеца, са изброени в таблицата по-долу, класифицирани по органовата система и честотата на появата им (много чести: > 10%, чести: 5-10%). НЛР са най-често леки до умерени по тежест:

Нарушения на нервната система	Много чести: Главоболие, тремор Чести: Парестезия, световъртеж, сънливост
Очни нарушения	Чести: Нарушено зрение, нарушено съзрение
Сърдечни нарушения	Чести: Тахикардия, брадикардия
Съдови нарушения	Много чести: Хипертония Чести: Зачервяване на лицето, бледост
Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести: Ринит, диспнея Чести: Бронхоспазъм, стягане в гърлото
Стомашно-чревни нарушения	Много чести: Гадене, повръщане Чести: Коремна болка
Кожни и подкожно-тъканни нарушения	Чести: Сърбеж
Мускулно-скелетни и съединително-тъканни нарушения	Много чести: Болка в мускулите, болка в крайниците Чести: Болка в гърба, болка в крака
Бъбречни и уринарни нарушения	



Чести: Албинурия

Общи нарушения и състояния на мястото на въвеждане

Много чести: Тръпки, променено усещане за температура, повишена температура, отоци по крайниците  
Чести: Болка в гърдите, умора, болка, отпадналост, неразположение.

Първоначално около половината от пациентите са имали свързани с инфузията реакции. Тези реакции са се състояли най-често в повишена температура/втрисане. Допълнителните симптоми са включвали лек до умерено тежка диспнея, стягане в гърлото, стягане в гърдите, почервяване на лицето, сърбеж, уртикария, оток на лицето, ринит, бронхоспазъм, ускорено дишане и/или свирене; умерена хипертония, тахикардия, сърцебиене; коремна болка, гадене, повръщане; болки, свързани с инфузията, включващи болка в крайниците, болка в мускулите; и главоболие.

Свързаните с инфузията реакции са овладявани чрез намаляване на скоростта на инфузията заедно с прилагане на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, антихистаминови лекарства и/или кортикостероиди. След период до 2 години по-малко от 37% от пациентите са имали свързани с инфузията реакции. По-голямата част от тези реакции, могат да се обяснят с формирането на IgG антитела и/или активиране на системата на комплемента. При ограничен брой пациенти е показано наличието на IgE антитела. Двама от тези пациенти в следствие бяха подложени на провокационна проба с Фабразим/Fabrazyme без проблеми и продължават лечението.

#### 4.9 Предозиране

Не е докладван случай на предозиране на препаратите. По време на клиничните изпитвания са използвани дози до 3 mg/kg тегло.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

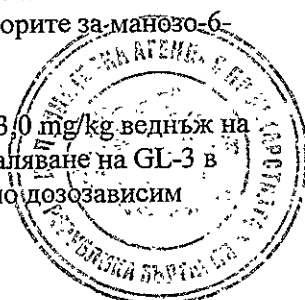
Фармакотерапевтична група: Продукти на храносмилателния тракт и метаболизма – ензими.  
АТС код: A16AB04 agalsidase beta.

Болестта на Фабри е хетерогенно мултисистемно заболяване, което се характеризира с недостиг на  $\alpha$ -галактозидаза, лизозомна хидролаза, която катализира хидролизата на гликофинголипиди, в частност на глоботриозилцерамид (GL-3), до крайна галактоза и церамид дихексозид. Намалената или липсваща активност на  $\alpha$ -галактозидаза води до натрупване на GL-3 в различни видове клетки, включително в ендотелните и в паренхимни клетки.

Основанието за ензимозаместваща терапия е да се възстанови нивото на ензимна активност, достатъчна за хидролизата на натрупания субстрат.

След интравенозна инфузия, agalsidase beta бива бързо отстранен от циркулацията и се поема от лизозомите на съдови ендотелни и паренхимни клетки, най-вероятно чрез рецепторите за манозо-6-фосфат, маноза и асиалогликопротеин.

Във фаза 1/2 дозоустановяващо изпитване бяха оценявани ефектите на 0,3, 1,0 и 3,0 mg/kg веднъж на 2 седмици и 1,0 и 3,0 mg/kg веднъж на 2 дни. Беше наблюдавано значително намаляване на GL-3 в бъбреци, сърце, кожа и плазма при всички дози. Плазменият GL-3 бе изчистван по дозозависим



начин, но бе по-малко постоянно при доза 0,3 mg/kg. Освен това, свързаните с инфузията реакции бяха дозозависими.

При плацебо контролирано клинично изпитване, Фабразим/Fabrazyme се оказа ефикасен за изчистване на GL-3 от съдовия ендотел на бъбреците след 20 седмично лечение при оценка със светлинна микроскопия. Това изчистване бе постигнато при 69% (20/29) от пациентите, лекувани с Фабразим/Fabrazyme, но при нито един от плацебо-пациентите ( $p < 0,001$ ). Тази находка бе допълнително подкрепена от значителното намаляване на GL-3 включенията в бъбреците, сърцето и кожата едновременно, както и в отделните органи при пациенти, лекувани с agalsidase beta, в сравнение с плацебо-пациентите ( $p < 0,001$ ).

Тези резултати бяха потвърдени при междинен анализ на отворено продължение на плацебо контролираното изпитване, при което пациенти и от двете рандомизационни групи бяха планирани да прилагат Фабразим/Fabrazyme в продължение на още 18 месеца. Изчистването на GL-3 от съдовия ендотел на бъбреците се постигна при 98% от пациентите, за които има информация. Резултатите от хистологичната оценка, извършена при различни други видове клетки, потвърди, че GL-3 е изчистен, въпреки че е възможно да са необходими по-дълги периоди на лечение, за да се постигне пълно изчистване при някои видове клетки.

Клиничните и лабораторни анализи на ефикасността в плацебо контролираното клинично изпитване и неговото продължение включваше бъбречна функция, оценка на болката (Кратка форма на МакГил – Short Form McGill), въпросник за качеството на живот (SF-36), и плазмен GL-3. Средната бъбречна функция, оценена по скорост на гломерулна филтрация и серумен креатинин, остана стабилна по време на 2 годишното лечение с agalsidase beta.

Въпреки че се наблюдава подобрене на оценката на болката през първите шест месеца, това се наблюдава както при плацебо-групата, така и при активно лекуваната група. Следователно не могат да се правят заключения за ефекта на ензимозаместващата терапия по отношение на болката.

Оценките за качеството на живот се подобриха като стойности, но не и статистически значимо, за период на лечение до 2 години. Не могат да се правят заключения за ефекта на ензимозаместващата терапия по отношение на качеството на живот..

Заместващата терапия няма ефект по отношение на неврологичните прояви и симптоми на заболяването, но не са провеждани систематични проучвания.

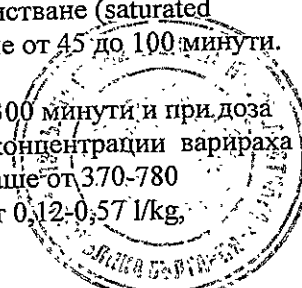
Нивата на плазмения GL-3 се нормализираха бързо в хода на лечението.

Направен е ретроспективен анализ на ЕКГ за оценка на продължителността на PR-интервала при пациентите, включени в плацебо-контролираното изпитване и неговото продължение. При пациентите с PR-интервал  $< 130$  msec беше показано увеличение на PR-продължителността ( $p < 0,05$ ) след лечение от 18 месеца при тези които са получавали agalsidase beta в двойно-сляпата фаза. При тези, които са получавали плацебо в двойно-сляпата фаза, след лечение с agalsidase beta за 18 месеца, не е имало промяна в PR-интервала.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно прилагане на agalsidase beta в дози от 0,3 mg, 1 mg и 3 mg/kg тегло, стойностите на площта под кривата (AUC) се увеличиха в по-голяма степен от тази пропорционална на дозата, в резултат от намаляване на изчистването (clearance), показвайки наситено изчистване (saturated clearance). Елиминиращия период на полуживот беше дозозависим и варираше от 45 до 100 минути.

След интравенозно прилагане на agalsidase beta при време на инфузия около 300 минути и при доза от 1 mg/kg тегло, един път на две седмици, средните пикови ( $C_{max}$ ) плазмени концентрации варираха от 2000 – 3500 ng/ml, докато площта под кривата за инфузията ( $AUC_{inf}$ ) варираше от 370-780  $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ . Обемът на разпределение за стабилно състояние ( $V_{ss}$ ) варираше от 0,12-0,57 l/kg.



плазменият клирънс от 1,7-4,9 ml/мин/kg, а средният елиминиращ период на полуживот беше от 80-120 минути.

Agalsidase beta е протеин и се очаква да бъде метаболитно разграден чрез пептидна хидролиза. Следователно, влошената чернодробна функция не се очаква да има клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на agalsidase beta. Отделянето чрез бъбреците на agalsidase beta се счита за второстепенен начин за изчистване.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват конкретна опасност за хората въз основа на фармакологични проучвания върху безопасността, токсичността на единична доза, токсичността на многократни дози и токсичността за ембриона/плода. Не са правени изследвания по отношение на останалите стадии от развитието. Не се очаква генотоксично или карциногенно въздействие.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Mannitol  
Sodium phosphate monobasic, monohydrate  
Sodium phosphate dibasic, heptahydrate

### 6.2 Физико-химични несъвместимости

Поради липса на проучвания за съвместимост, Фабразим/Fabrazyme не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти в една и съща инфузия.

### 6.3 Срок на годност

2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура 2 °C – 8 °C (в хладилник).

#### Приготвени и разредени разтвори

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да бъде незабавно приложен. Ако не бъде незабавно приложен, съхранението на вече приготвени за употреба продукт и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя, като този период не трябва да продължи повече от 24 часа и трябва да е при температура от 2 °C-8 °C.

### 6.5 Данни за опаковката

Фабразим/Fabrazyme 35 mg се доставя в прозрачни стъклени флакони Тип I от 20 ml. Капачката се състои от силиконизирана бутилова тапа и алумуниева запечатка с пластмасова смъкваща се капачка.

Опаковки: 1, 5 и 10 флакона в картонена опаковка.

Възможно е не всички видове опаковки да бъдат предлагани на пазара.

### 6.6 Препоръки при употреба

Прахът за концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде разтворен във вода за инжекции, разреден с 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид и след това да бъде въведен чрез интравенозна инфузия.



Определете броя на флаконите, които трябва да бъдат разтворени на базата на теглото на съответния пациент и извадете необходимите флакони от хладилника, за да могат да се затоплят до стайна температура.

Всеки флакон Фабразим/Fabrazyme е предназначен за еднократна употреба.

### Използвайте асептична техника

#### **Разтваряне**

Разтворете всеки флакон Фабразим/Fabrazyme 35 mg със 7,2 ml вода за инжекции; трябва да избягвате силно впръскване на водата за инжекции върху праха и да не допуснете образуването на пяна в разтвора, като за целта разбърквате леко. Полученият обем е 7,4 ml, съдържащ 5 mg ензим/ml, и представлява бистър безцветен разтвор. рН на получения разтвор е приблизително 7,0.

Преди по-нататъшно разреждане, огледайте получения разтвор във всеки флакон за неразтворени частици и промяна на цвета. Не използвайте флакони, в които сте открили неразтворени частици или промяна на цвета. След разтваряне се препоръчва незабавно да разредите флаконите.

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да бъде изхвърлен в съответствие с местните нормативни изисквания.

#### **Разреждане**

Полученият разтвор съдържа 5 mg agalsidase beta на ml. Изтеглете 7,0 ml (равняващи се на 35 mg) от получения разтвор от всеки флакон и смесете изтеглените обеми. След това разредете смесените обеми с 0,9% интравенозен разтвор на натриев хлорид, докато получите препоръчителния окончателен обем от 500 ml. Внимателно разбъркайте инфузионния разтвор.

#### **Въвеждане**

Първоначалната скорост на инфузията не трябва да надвишава 0,25 mg/минута (15 mg/час), за да се сведе до минимум потенциалната поява на свързани с инфузията реакции. След установяване на поносимостта при пациента, скоростта на инфузията може да бъде увеличена постепенно при следващите инфузии.

### **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Холандия

### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ЗЛАХМ 20020511**

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ 20.06.2002**

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

