

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «28» сентября 2021г.
№ N043303

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

- ▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Торговое наименование

Реплагал

Международное непатентованное название

Агалсидаза альфа

Лекарственная форма, дозировка

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушений обмена веществ другие. Ферментные препараты. Агалсидаза альфа.

Код АТХ А16АВ03

Показания к применению

- для длительной ферментозаместительной терапии пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри (дефицит α -галактозидазы А)

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ

Необходимые меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для того чтобы улучшить отслеживаемость биологических лекарственных препаратов, следует четко записывать название и номер серии вводимого препарата.

Идиосинкразические реакции, связанные с введением препарата

У 13,7% взрослых пациентов, получавших Реплагал в клинических исследованиях, наблюдались идиосинкразические реакции, связанные с введением препарата. У четырех из 17 (23,5%) пациентов детей ≥ 7 лет и у трех из 8 (37,5%) педиатрических пациентов ≤ 7 лет, принимавших участие в клинических исследованиях, наблюдалась, по крайней мере, одна инфузионная реакция в течение более чем 4 лет лечения. Наиболее частыми симптомами были озноб, головная боль, тошнота, гипертермия, приливы крови и утомляемость. Серьезные инфузионные реакции отмечались редко и проявлялись в виде лихорадки, озноба, тахикардии, крапивницы, тошноты/рвоты, ангионевротического отека с чувством стеснения в горле, стридором и опухшим языком. Другие симптомы, связанные с инфузией, могут включать головокружение и потливость. Обзор сердечно-сосудистых явлений показал, что инфузионные реакции могут быть связаны с гемодинамическим стрессом, вызывая сердечные события у пациентов с уже существующими сердечными проявлениями болезни Фабри.

Возникновение реакций, связанных с введением препарата, обычно имели место в течение первых 2-4 месяцев после начала лечения препаратом Реплагал, хотя также были сообщения о более позднем начале (после 1 года). Со временем эти эффекты уменьшаются. При развитии слабых или умеренных острых инфузионных реакций необходимо немедленно оказать больному медицинскую помощь и принять надлежащие меры. Введение препарата может быть приостановлено (от 5 до 10 минут), пока симптомы не ослабнут и затем, по возможности, следует возобновить введение препарата. Легкие и кратковременные реакции не требуют лекарственной терапии или отмены инфузии. Кроме того, для предотвращения развития этих реакций за 1-24 часа до введения Реплагала возможно назначение внутрь или внутривенно антигистаминных или глюкокортикостероидных препаратов в клинически оправданных случаях.

Аллергические реакции

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности. Если происходят тяжелые реакции гиперчувствительности или анафилактические реакции, введение препарата Реплагал следует немедленно прекратить и инициировать соответствующее лечение. Необходимо соблюдать существующие медицинские стандарты для экстренного лечения.

Антитела к белку

Как и в отношении всех белковых фармацевтических препаратов, у пациентов могут вырабатываться антитела к белку. Примерно у 24% пациентов-мужчин, которых лечили препаратом Реплагал, был обнаружен низкий титр антител класса IgG. На основе ограниченных данных было обнаружено, что это процентное соотношение было ниже (7%) в мужской

педиатрической популяции. Выяснилось, что антитела IgG вырабатывались, приблизительно, после 3-12 месяцев лечения. После 12 - 54 месяцев терапии, у 17% пациентов, которые применяли Реплагал, по-прежнему обнаруживались антитела, в то время как у 7% пациентов отмечались признаки развития иммунологической толерантности, что подтверждалось исчезновением антител класса IgG с течением времени. У остальных 76% пациентов антитела не были обнаружены. У педиатрических пациентов в возрасте > 7 лет, у 1 из 16 пациентов мужского пола был положительный результат на антитела IgG против агалсидазы альфа в ходе исследования. Не было обнаружено увеличения частоты побочных эффектов у этого пациента. У педиатрических пациентов в возрасте < 7 лет, ни один из 7 пациентов мужского пола не имел положительный результат на IgG антитела против агалсидазы альфа. Сообщалось о пограничных значениях позитивности антител IgE, не связанных с анафилаксией в клинических исследованиях у очень ограниченного числа пациентов.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит 14.2 мг натрия на 1 флакон, что менее 1 ммоль (23 мг) в разовой дозе, следовательно данный препарат считается свободным от натрия. Это эквивалентно 0.7% от рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Не следует вводить Реплагал одновременно с хлорохином, амиодароном, беноквином или гентамицином, так как эти лекарственные средства ингибируют внутриклеточную активность альфа-галактозидазы.

Принимая во внимание ферментную природу альфа-галактозидазы А, ее взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются в организме через систему цитохрома Р450, маловероятно.

В ходе клинических исследований большинство пациентов получали препараты для лечения нейропатической боли (карбамазепин, фенитоин и габапентин), при этом не было отмечено признаков лекарственного взаимодействия с Реплагалом.

Специальные предупреждения

Пациенты пожилого возраста

Клинические исследования у пациентов в возрасте старше 65 лет не проводились, и никакая схема приема лекарственного средства не может быть в настоящее время рекомендована для данной категории больных, поскольку безопасность и эффективность препарата ещё не определены.

Пациенты с нарушенной функцией печени

Не проводились клинические исследования с участием пациентов с печеночной недостаточностью.

Пациенты с нарушенной функцией почек

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с почечной недостаточностью.

При обширном повреждении почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин) почечный ответ на ферментозаместительную терапию может быть ограниченным. Ограниченные данные имеются у пациентов на диализе или послетрансплантации почки, не рекомендуется коррекции дозы.

Распространенное поражение почек может ограничить их ответ на ферментозаместительную терапию, возможно, в связи с необратимыми изменениями. В таких случаях ухудшение почечной функции является ожидаемым естественным прогрессированием болезни.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность препарата Реплагал для детей в возрасте 0-7 лет ещё не определена. Для пациентов в возрасте от 0 до 7 лет, ограниченные данные указывают на отсутствие конкретных проблем безопасности.

Несовместимость

Из-за отсутствия исследований совместимости, препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

Стабильность

Химическая и физическая стабильность в процессе применения препарата была продемонстрирована в течение 24 часов при температуре 25°C.

С целью обеспечения микробиологической безопасности, препарат следует использовать немедленно. Если не используется сразу же после приготовления, потребитель отвечает за соблюдение условий и времени хранения до использования, которое не должно превышать 24 часа при температуре 2-8°C, если разведение происходит в контролируемых и утвержденных асептических условиях.

Во время беременности или лактации

Данные о применении Реплагал беременными женщинами весьма ограничены. Следует соблюдать осторожность при назначении беременным женщинам.

Неизвестно, выделяется ли Реплагал с женским грудным молоком. Следует соблюдать осторожность при назначении женщинам, кормящим грудью.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Реплагал не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Реплагал следует вводить внутривенно в течение 40 минут в дозе 0,2 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели.

Метод и путь введения

Только для внутривенных инфузий.

1. Рассчитать дозу и количество необходимых флаконов препарата Реплагал.

2. Развести общий необходимый объем концентрата Реплагал в 100 мл раствора натрия хлорида для инфузий концентрации 9 мг/мл (0,9%). Поскольку препарат Реплагал не содержит никаких консервантов или бактериостатических веществ, необходимо позаботиться о том, чтобы обеспечить стерильность приготовленных растворов; необходимо использовать методы асептики. После разведения раствор необходимо осторожно перемешать, не встряхивая.
3. Поскольку препарат не содержит никаких консервантов, рекомендуется начать введение как можно скорее после разведения.
4. Раствор необходимо проверять визуально на наличие твердых частиц и обесцвечивания до применения.
5. Только для одноразового использования. Любой неиспользованный продукт или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Раствор для инфузий следует вводить через систему для внутривенного введения со встроенным фильтром в течение 40 минут.

Не вводить Реплагал совместно с другими лекарственными средствами через одну и ту же систему для внутривенного введения.

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

Введение препарата Реплагал необходимо проводить под строгим наблюдением врача, который имеет опыт лечения пациентов с болезнью Фабри или другими наследственными нарушениями метаболизма.

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

Очень часто ($\geq 1/10$)

- периферический отек
- головная боль, головокружение, нейропатическая боль, тремор, гипестезия, парестезия, шум в ушах
- сердцебиение
- одышка, кашель, назофарингит, фарингит
- рвота, тошнота, боль в животе, диарея
- сыпь
- артралгия, боль в конечностях, миалгия, боль в спине
- боль в грудной клетке, озноб, лихорадка, боль, слабость, усталость

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- извращение вкуса, гиперсомния
- повышенное слезотечение
- усиление шума в ушах
- тахикардия, фибриляция предсердий
- повышение артериального давления, гипотензия, приливы

- напряжение в горле, охриплость голоса, ринорея
- дискомфорт в животе
- крапивница, эритема, зуд, угри, гипергидроз
- чувство дискомфорта в мышцах и костях, периферический отек, припухлость суставов
- гиперчувствительность
- чувство тяжести в груди, усиление слабости, ощущение жара, ощущение холода, гриппоподобный синдром, ощущение дискомфорта, недомогание

Нечасто ($\geq 1/1,000$ до $< 1/10$)

- паросмия
- снижение корнеальных рефлексов
- тахикардия
- сниженная насыщенность кислородом, повышение секреции в ротоглотке
- ангионевротический отек, сетчатое ливедо (livedo reticularis)
- ощущение тяжести
- анафилактическая реакция
- сыпь в месте инъекции

Неизвестно (частоту нельзя оценить на основании имеющихся данных)

- ишемия миокарда, сердечная недостаточность, желудочковая экстрасистола

При возникновении нежелательных 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» Комитета медицинского и фармацевтического контроля» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один мл содержит

активное вещество – агалсидаза альфа*, 1.0 мг,

вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, полисорбат 20, натрия хлорид, натрия гидроксид, вода для инъекций.

*Агалсидаза альфа является человеческим белком α -галактозидазы А, производимым в линии клеток человека с помощью технологии генной инженерии.

Каждый флакон с 3.5 мл концентрата содержит 3.5 мг агалсидазы альфа.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Прозрачный бесцветный раствор, свободный от видимых механических включений. Допускается образование незначительного количества мелких твердых частиц при хранении.

Форма выпуска и упаковка

По 3.5 мл препарата во флаконе из бесцветного боросиликатного стекла (тип I) вместимостью 5 мл, укупоренном бутылкаучуковой пробкой, покрытой фторсодержащей смолой и уплотненной сверху алюминиевым колпачком, снабженным отрывным пластиковым диском типа «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

«Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ & Ко.КГ»,
Айзенбанштрассе 2-4, 88085 Лангенарген, Германия

Упаковщик

«ДХЛ Сапплай Чейн (Нидерланды) Б.В.»,
Бейстерхёйзен, 3142, г.Вийхен, 6604 LV, Нидерланды

Держатель регистрационного удостоверения

«Такеда Фармасьютикалс Интернейшнл АГ Айрлэнд Брэнч»,
Блок 3 Миесан Плаза, 50-58 Баггот стрит Лоуер, Дублин 2, Ирландия

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 «Такеда Казахстан»

050040 г. Алматы, ул. Шашкина 44

Номер телефона (727) 2444004

Эл. почта: AE.AsiaCaucasus@takeda.com