

УТВЕРЖДЕНА  
приказом Председателя  
Комитета Фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «24» \_\_\_\_\_ 01 \_\_\_\_\_ 2018 г.  
№ \_\_\_ N013145 \_\_\_\_\_

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### РЕПЛАГАЛ

▼ 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.

#### Торговое название

Реплагал

#### Международное непатентованное название

Агалзидаза альфа

#### Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл

#### Состав

1 мл препарата содержит

*активное вещество* – агалзидаза альфа\* - 1.0 мг,

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

\*Агалзидаза альфа является человеческим белком  $\alpha$ -галактозидазы А, производимым в линии клеток человека с помощью технологии генной инженерии.

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

#### Описание

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушений обмена веществ. Ферментные препараты.

Агалзидаза альфа

Код АТХ А16АВ03

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакокинетика**

Единичные дозы в пределах от 0,007 - 0,2 мг фермента на кг массы тела вводили взрослым мужчинам в качестве внутривенных инфузий на протяжении 20 - 40 минут, в то время как женщины получали 0,2 мг фермента на кг массы тела в виде 40-минутных инфузий. Фармакокинетические свойства в основном не зависели от дозы фермента. После одной внутривенной дозы 0,2 мг/кг, агалзидаза альфа имела двухфазное распределение и профиль выведения из кровотока. Фармакокинетические параметры существенно не отличаются у мужчин и женщин. Периоды полувыведения составляли  $108 \pm 17$  минут у мужчин по сравнению с  $89 \pm 28$  минут у женщин, и объём распределения составлял примерно 17% от массы тела пациентов обоего пола. Клиренс, нормализованный по массе тела, составлял 2,66 и 2,10 мл/мин/кг для мужчин и женщин, соответственно. Учитывая схожесть фармакокинетических свойств агалзидазы альфа у больных обоего пола, распределение в основных тканях и органах также сопоставимо у мужчин и женщин.

Спустя 6 месяцев применения Реплагал у 12 из 28 пациентов мужского пола фармакокинетические параметры изменились — значительно повысился клиренс. Эти изменения связаны с выработкой антител к агалзидазе альфа, определяемых в низком титре. Клинической значимости для безопасности и эффективности Реплагала это не имело.

На основе анализа биопсии печени до и после введения дозы у мужчин с заболеванием Фабри, период полувыведения из тканей превышает 24 часов, и примерно 10% от введенной дозы поглощается печенью.

Агалзидаза альфа представляет собой белок. Не ожидается, что она будет связываться с белками. Ожидается, что она будет метаболизироваться, как и другие белки, посредством пептидного гидролиза. Поэтому, маловероятно, что агалзидаза альфа будет взаимодействовать с другими препаратами.

### *Почечная недостаточность*

Почечная элиминация агалзидазы альфа незначительная, следовательно, нарушенная функция почек не влияет на фармакокинетические параметры препарата.

### *Печеночная недостаточность*

Нарушенная функция печени не оказывает существенного влияния на фармакокинетику агалзидазы альфа, принимая во внимание особенности ее метаболизма (пептидный гидролиз).

#### *Педиатрическая популяция*

У детей (в возрасте 7–18 лет) Реплагал, введенный в дозе 0,2 мг/кг, выводится из кровотока быстрее, чем у взрослых пациентов. Среднее значение клиренса Реплагал у детей в возрасте 7–11 лет, у подростков в возрасте 12–18 лет и взрослых больных составило 4,2 мл/мин/кг, 3,1 мл/мин/кг и 2,3 мл/мин/кг, соответственно.

Фармакологические данные свидетельствуют о том, что при дозе 0,2 мг/кг Реплагал, снижения в плазме Gb3 более или менее сопоставимы между подростками и детьми младшего возраста.

#### **Фармакодинамика**

##### *Механизм действия*

Болезнь Фабри относится к группе X-сцепленных рецессивных лизосомных болезней накопления, развивающихся в результате недостаточности лизосомной альфа-галактозидазы А, что приводит к накоплению глоботриаосилцерамида (Gb3 или GL-3, также известного как церамидтригексоксид (ЦТГ)), субстрат гликофинголипида для этого фермента. Агалзидаза альфа катализирует гидролиз Gb3, отщепляя терминальные остатки галактозы от молекулы. Заместительная терапия агалзидазой альфа приводит к уменьшению накопления Gb3 во многих клетках, в том числе эндотелиальных и паренхиматозных. Агалзидаза альфа производится на линии клеток человека. Профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю фермента, позволяет агалзидазе альфа специфически связываться с маннозо-6-фосфатными рецепторами на поверхности клеток-мишеней. Выбор 0,2 мг/кг (вводимого в течение 40 минут) для зарегистрированных клинических исследований был предназначен, чтобы временно насытить способность маннозо-6-фосфатных рецепторов к интернализации агалзидазы альфа в печени и позволить распределению фермента в другие соответствующие ткани органа. Данные относительно пациентов указывают на то, что для достижения фармакодинамического ответа требуется, по меньшей мере, 0,1 мг/кг.

##### *Клиническая эффективность и безопасность*

Безопасность и эффективность препарата Реплагал оценивалась в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях и открытых расширенных исследованиях, в общей сложности с участием сорока пациентов с диагнозом болезни Фабри на основании клинических и биохимических данных. Пациенты получали рекомендуемую дозу 0,2 мг/кг препарата Реплагал. Двадцать пять пациентов завершили первое исследование и приняли участие в расширенном исследовании. Через 6 месяцев терапии наблюдалось значительное снижение боли в группе, которую лечили препаратом Реплагал по сравнению с плацебо ( $p = 0,021$ ), согласно результатам в

кратком опроснике оценки боли (валидизированная шкала измерения боли). Это было связано со значительным снижением использования лекарства при хронической невропатической боли и количества дней применения обезболивающего. В последующих исследованиях, у мальчиков в возрасте старше 7 лет наблюдалось снижение боли после 9 и 12 месяцев терапии при помощи препарата Реплагал по сравнению с начальным уровнем до лечения. Это уменьшение боли сохранялось на протяжении 4 года терапии препаратом Реплагал у 9 пациентов (у пациентов в возрасте 7 - 18 лет).

От 12 до 18 месяцев лечения при помощи препарата Реплагал привело к улучшению качества жизни.

После 6 месяцев терапии препаратом Реплагал наблюдалась стабилизация почечной функции по сравнению со снижением в группе пациентов, которые применяли плацебо. Образцы почечной биопсии показали значительное увеличение доли нормальных клубочков и значительное уменьшение доли клубочков с мезангиальным разрастанием у пациентов, получавших Реплагал в отличие от пациентов, получавших плацебо. После 12-18 месяцев поддерживающей терапии, Реплагал улучшил функцию почек, согласно измерению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на основе инулина на  $8,7 \pm 3,7$  мл/мин ( $p = 0,030$ ). Более продолжительная терапия (48-54 месяцев) привела к стабилизации СКФ у пациентов мужского пола с нормальной исходной СКФ ( $\geq 90$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>) и с почечной дисфункцией от легкой до умеренной степени (СКФ 60 до  $<90$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>), а также к замедлению темпов снижения функции почек и прогрессирования терминальной стадии почечной болезни у пациентов мужского пола с болезнью Фабри при более тяжелой почечной дисфункции (СКФ 30 до  $<60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>).

Во втором исследовании, пятнадцать пациентов с гипертрофией левого желудочка завершили 6 месячное плацебо-контролируемое исследование и приняли участие в расширенном исследовании. Лечение препаратом Реплагал привело к 11,5 г снижению массы левого желудочка путем измерения с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) в контролируемом исследовании, в то время как у пациентов, получавших плацебо, наблюдалось увеличение массы левого желудочка до 21,8 г. Кроме того, в первом исследовании с участием 25 пациентов, Реплагал привел к значительному снижению массы сердца после 12-18 месяцев поддерживающей терапии ( $p < 0,001$ ). Реплагал был также связан с улучшением сократимости миокарда, снижением средней длительности комплекса QRS и сопутствующим снижением септальной толщины на эхокардиографии. У двух пациентов с блокадой правой ножки пучка Гиса в проведенных исследованиях, состояние нормализовалось после лечения препаратом Реплагал. Последующие открытые исследования показали значительное сокращение массы левого желудочка по данным эхокардиографии по сравнению с этапом включения как у пациентов мужского, так и женского пола с болезнью Фабри при лечении препаратом

Реплагал на протяжении 24 - 36 месяцев. Снижения массы левого желудочка, наблюдаемые при эхокардиографии, как у пациентов мужского, так и женского пола с болезнью Фабри при лечении препаратом Реплагал на протяжении 24 - 36 месяцев, были связаны со значимым улучшением симптомов, путем измерения с помощью NYHA и CCS у пациентов с болезнью Фабри и с тяжелой сердечной недостаточностью или симптомами стенокардии в период включения в исследование.

По сравнению с плацебо, лечение препаратом Реплагал также уменьшало накопление Gb3. После первых 6 месяцев терапии среднее снижение приблизительно на 20 - 50% наблюдалось в плазме крови, осадке мочи, образцов биопсии печени, почек и сердца. После 12 - 18 месяцев лечения наблюдалось 50 - 80% уменьшение в плазме и осадке мочи. Метаболические эффекты также ассоциировались с клинически значимым увеличением веса, повышенной потливостью и повышенной энергией. В соответствии с клиническими эффектами Реплагал, лечение ферментом понижало накопление Gb3 во многих типах клеток, включая почечные гломерулярные и канальцевые эпителиальные клетки, почечные капиллярные эндотелиальные клетки (кардиальные и дермальные капиллярные эндотелиальные клетки не анализировались) и кардиомиоциты. У пациентов-мальчиков с болезнью Фабри Gb3 плазмы снизились на 40-50% после 6 месяцев терапии препаратом Реплагал в дозе 0,2 мг/кг и это снижение сохранялось после лечения на протяжении 4 лет у 11 пациентов.

Инфузию препаратом Реплагал можно проводить на дому тем пациентам, которые хорошо ее переносят.

#### *Пациенты педиатрического профиля*

У пациентов-мальчиков с болезнью Фабри  $\geq 7$  лет, гиперфльтрация может быть ранним проявлением поражения почек при этом заболевании. Снижение их избыточной расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) наблюдалось в течение 6 месяцев после начала терапии препаратом Реплагал. После одного года лечения с применением агалзидазы альфа в дозе 0,2 мг/кг каждые две недели, аномально высокая pСКФ снизилась с  $143,4 \pm 6,8$  до  $121,3 \pm 5,6$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в этой подгруппе и эти pСКФ были стабилизированы в нормальном диапазоне в течение 4-летней терапии Реплагалом в дозе 0,2 мг/кг, как и pСКФ у тех пациентов, у которых не наблюдалось гиперфльтрации.

У пациентов-мальчиков  $\geq 7$  лет, вариабельность сердечного ритма была аномальной на исходном уровне и улучшилась после 6 месяцев терапии препаратом Реплагал у 15 мальчиков, и улучшение сохранялось на протяжении 6,5 лет терапии препаратом Реплагал 0,2 мг/кг в открытом длительном расширенном исследовании у 9 мальчиков. У 9 мальчиков с индексом массы левого желудочка (ИМЛЖ) к росту в степени 2.7 в пределах нормального диапазона для детей ( $<39$  г/м<sup>2.7</sup> у мальчиков) на исходном уровне, ИМЛЖ оставался стабильным на уровнях ниже порогового значения гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) на протяжении

6,5 лет лечения.

Во втором исследовании, у 14 пациентов  $\geq 7$  лет, результаты относительно вариабельности сердечного ритма были совместимы с предыдущими результатами. В этом исследовании, только один пациент имел ГЛЖ в период включения и оставался стабильным в течение долгого времени.

Для пациентов в возрасте от 0 до 7 лет, ограниченные данные указывают на отсутствие конкретных проблем безопасности.

*Исследование у пациентов, которые переходят с агалзидазы бета на Реплагал (агалзидазу альфа)*

100 пациентов [(которые не получали лечения ( $n = 29$ ), или ранее получавшие агалзидазу бета, которые перешли на Реплагал ( $n = 71$ )) лечили в течение 30 месяцев в открытом, неконтролируемом исследовании. Анализ показал, что серьезные нежелательные явления были зарегистрированы в 39,4% у тех пациентов, которые перешли с агалзидазы бета по сравнению с 31,0% у тех, кто не получал никакой терапии до начала исследования. Пациенты, которые перешли с агалзидазы бета на Реплагал, имели профиль безопасности, сопоставимый с наблюдаемым в другом клиническом опыте. Инфузионные реакции испытывали 9 пациентов, из тех, которые не получали ранее никакого лечения (31,0%) по сравнению с 27 пациентами из группы, сменившей лекарственное средство (38,0%).

*Исследование с различными режимами дозирования*

В рандомизированном открытом исследовании не было никаких статистически значимых различий между взрослыми пациентами, которых лечили в течение 52 недель с применением 0,2 мг/кг внутривенно каждые две недели ( $n = 20$ ) и пациентами, получавших 0,2 мг/кг каждую неделю ( $n = 19$ ) в среднем изменении ИМЛЖ от периода включения или других конечных точек (функционального состояния сердца, функции почек и фармакодинамической активности). В каждой группе лечения, ИМЛЖ оставались стабильными в течение всего периода лечения исследования. Общая частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ) по группам лечения не показала никакого очевидного воздействия схемы лечения на профиль СНЯ различных групп лечения.

*Иммуногенность*

Не было показано, что антитела к агалзидазе альфа связаны с какими-либо клинически значимыми воздействиями на безопасность (например, инфузионные реакции) или эффективность.

### **Показания к применению**

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

### **Способ применения и дозы**

Только для внутривенных инфузий.



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

#### *Дозировка*

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

#### *Особые категории пациентов*

##### *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.

##### *Пациенты педиатрического профиля*

У детей в возрасте 7–18 лет Реплагал вводится внутривенно в течение 40 минут в дозе 0,2 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели (см. подраздел «Фармакодинамика»).

Препарат выводится из кровотока у детей в возрасте 7–18 лет быстрее, чем у взрослых пациентов (см. подраздел «Фармакокинетика»).

Безопасность и эффективность Реплагала 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 (см. подраздел «Фармакодинамика»).

Результаты клинических исследований Реплагала у детей в возрасте 7-18 лет, которым препарат назначали в дозе 0,2 мг/кг один раз в две недели, не выявили неожиданных нежелательных реакций (см. подраздел «Фармакодинамика»).

#### *Инструкции к разведению лекарственного препарата перед его применением*

1. Рассчитать дозу и количество необходимых флаконов Реплагала.
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.

## **Побочные действия**

### Резюме профиля безопасности

Чаще всего сообщалось о побочных реакциях, связанных с введением препарата, которые наблюдались у 13,7% взрослых пациентов, применявших Реплагал в клинических исследованиях. Большинство нежелательных эффектов были легкими или умеренными по своей выраженности.

### Перечень побочных реакций

Ниже перечислены побочные реакции 177 пациентов, которые применяли препарат Реплагал в клинических исследованиях, включая 21 пациента с терминальной стадией почечной недостаточности в анамнезе, 24 педиатрических пациентов (в возрасте от 7 до 17 лет) и 17 пациенток, а также побочные реакции из постмаркетинговых спонтанных отчетов.

Информация представлена по частоте проявления нарушений (очень часто  $\geq 1/10$ ; часто  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , нечасто  $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ).

Побочные реакции, о которых сообщалось только в период после регистрации препарата, также вошли в перечень с категорией частоты "неизвестно" (частоту нельзя оценить на основании имеющихся данных).

В рамках каждой категории частоты побочные реакции представлены в порядке снижения их серьезности.

Учитывая число пациентов, которые проходили лечение, возникновение побочной реакции у одного пациента определялось как нечастое. Один пациент может страдать от нескольких побочных реакций.

Следующие побочные реакции были определены для агалзидазы альфа:

*Очень часто ( $\geq 1/10$ )*

- головная боль
- приливы
- тошнота
- озноб, лихорадка, боль и дискомфорт, слабость

*Часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )*



- периферический отек
- головокружение, извращение вкуса, нейропатическая боль, тремор, гиперсомния, гипестезия, парестезия
- сниженный корнеальный рефлекс, повышенное слезотечение
- шум в ушах, усиление шума в ушах
- тахикардия, учащенное сердцебиение
- повышение артериального давления
- кашель, охриплость голоса, боли в горле, одышка, назофарингит, фарингит, ринорея, повышение секреции в ротоглотке
- диарея, рвота, боль в животе/дискомфорт
- угри, эритема, сыпь, зуд, сетчатое ливедо (livedo reticularis)
- чувство дискомфорта в мышцах и костях, миалгия, боль в спине, боль в конечностях, артралгия, припухлость суставов
- усиление слабости, ощущение жара, ощущение холода, астения, боль в груди, чувство тяжести в груди, гриппоподобный синдром, сыпь в месте инъекции, недомогание

*Нечасто ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/10$ )*

- паросмия
- сниженная насыщенность кислородом легких
- ангионевротический отек, крапивница
- ощущение тяжести в ногах
- анафилактическая реакция, гиперчувствительность

*Неизвестно (частоту нельзя оценить на основании имеющихся данных)*

- сердечная аритмия (предсердная фибрилляция, желудочковая экстрасистола, тахиаритмия), ишемия миокарда, сердечная недостаточность
- гипотензия
- гипергидроз

См. также раздел «Особые указания».

#### Описание отдельных побочных реакций

Инфузионные реакции, о которых сообщали в послерегистрационный период (смотрите также раздел «Особые указания»), могут включать сердечные явления, такие как сердечные аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, тахиаритмия), ишемию миокарда и сердечную недостаточность у пациентов с болезнью Фабри с участием структур сердца. Наиболее распространенные инфузионные реакции были легкой степени и включали озноб, гипертермию, приливы крови к коже лица, головную боль, тошноту, одышку, тремор и зуд. Симптомы инфузионных реакций также могут включать головокружение, потливость, гипотензию, кашель, рвоту и усталость. Сообщалось о гиперчувствительности, включая анафилаксию.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с почечной недостаточностью последней стадии частота и спектр нежелательных лекарственных реакций были такими же, как у общей популяции больных.

### *Пациенты педиатрического профиля*

В целом, побочные реакции, зарегистрированные у пациентов педиатрического профиля (детей и подростков), были такими же, как и у взрослых. Однако, инфузионные реакции (гипертермия, одышка, боль в груди) и обострение боли происходили чаще.

### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях, которые выявляются после регистрации лекарственного средства. Это позволяет постоянно следить за соотношением пользы и риска применения лекарственного средства. Просьба к медицинским специалистам сообщать о любых побочных реакциях через национальную систему сообщения.

### **Противопоказания**

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

### **Лекарственные взаимодействия**

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.

### **Особые указания**

#### *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  $\geq 7$  лет, принимавших участие в клинических исследованиях, наблюдалась, по крайней мере, одна инфузионная реакция в течение периода 4,5 лет лечения (средняя продолжительность около 4 лет). У трех из 8 (37,5%) педиатрических пациентов  $\leq 7$  лет, наблюдалась, по крайней мере, одна инфузионная реакция в течение среднего времени наблюдения 4,2 года. 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 Реплагалом, 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 агалзидазы 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 агалзидазы альфа. Сообщалось о пограничных значениях позитивности антител IgE, не связанных с анафилаксией в клинических исследованиях у очень ограниченного числа пациентов.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

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.

#### *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.

#### *Фертильность*

Исследования репродуктивной функции самцов крыс не показали наличия воздействия препарата на фертильность самцов животных.

#### *Беременность*

Данные о применении Реплагала беременными женщинами весьма ограничены. Результаты исследований на животных не указывают на существование прямых или косвенных неблагоприятных эффектов в отношении беременности или эмбрионального развития под действием органогенеза. Следует соблюдать осторожность при назначении беременным женщинам.

#### *Кормление грудью*

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

#### *Особенности влияния лекарственного средства 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.

### **Передозировка**

В клинических исследованиях использовались дозы до 0,4 мг/кг еженедельно, и их профиль безопасности не отличался от рекомендованной дозы 0,2 мг/кг каждые две недели.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 3.5 мл препарата во флаконе из бесцветного боросиликатного стекла (тип I) вместимостью 5 мл, укупоренном бутилкаучуковой 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.

**Условия хранения**

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.  
Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

2 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

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

**Упаковщик**

«ДХЛ Саплай Чейн (Нидерланды) Б.В.»,  
Бейстерхёйзен, 11-27, 6546 AR Неймеген, Нидерланды.

**Держатель регистрационного удостоверения/**

**Выпускающий контроль качества**

«Шайер Фармасьютикалс Айреленд Лимитед»,  
5 Ривервок, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия.

*Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства*

ТОО «ВИВА ФАРМ», Казахстан,  
050030, Алматы, ул. 2-я Остроумова, 33,  
тел: +7 727 383 74 63, факс: +7 727 383 74 56, e-mail: pv@vivapharm.kz