

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Реплагал, 1 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

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

Агалсидаза альфа представляет собой человеческий белок α -галактозидазу А, полученный из клеток человека по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: агалсидаза альфа.

1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 1,0 мг агалсидазы альфа.

Каждый флакон 3,5 мл концентрата содержит 3,5 мг агалсидазы альфа.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждый мл концентрата содержит натрия дигидрофосфата моногидрат – 3,5 мг, натрия хлорид – 8,8 мг, натрия гидроксид – q.s. до pH 6,0 (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный бесцветный раствор.

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

Препарат Реплагал показан к применению для длительной ферментозаместительной терапии пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри (дефицит α -галактозидазы А).

Препарат Реплагал показан к применению у взрослых и детей в возрасте старше 7 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Введение препарата Реплагал необходимо проводить под контролем врача, который имеет опыт лечения пациентов с болезнью Фабри или другими наследственными нарушениями метаболизма. При хорошей переносимости лечения могут быть рассмотрены инфузии препарата Реплагал в домашних условиях в присутствии ответственного взрослого или лица, осуществляющего уход за пациентом. Решение о переводе пациента на инфузии в домашних условиях следует принимать после оценки и рекомендации лечащего врача.

До перехода на инфузии препарата Реплагал в домашних условиях пациент и/или лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны пройти соответствующее обучение, проведенное лечащим врачом и/или медсестрой. Доза и скорость инфузии должны оставаться постоянными в домашних условиях и не должны меняться без согласования с лечащим врачом. При появлении у пациентов любых нежелательных реакций во время инфузии в домашних условиях, введение должно быть прекращено, и пациенту необходимо обратиться к лечащему врачу. Проведение последующих инфузий может потребоваться в клинических условиях.

Режим дозирования

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

Особые группы пациентов

Пациенты в возрасте 65 лет и старше

Не проводились клинические исследования препарата Реплагал у пациентов в возрасте старше 65 лет, что не позволяет дать рекомендации по режиму дозирования, так как безопасность и эффективность препарата для данной категории пациентов ещё не определена.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не проводились клинические исследования препарата Реплагал у пациентов с печеночной недостаточностью.

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется корректировать дозу препарата Реплагал у пациентов с почечной недостаточностью. При выраженном нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин) почечный ответ на ферментозаместительную терапию может быть ограниченным. Данные о применении препарата у пациентов, находящихся на диализе, или перенесших трансплантацию почки, ограничены, таким пациентам не рекомендуется корректировать дозу.

Дети

Не проводились клинические исследования препарата Реплагал у пациентов в возрасте 0–6 лет, поэтому безопасность и эффективность препарата для данной категории пациентов ещё не определена, что не позволяет дать рекомендации по режиму дозирования. Результаты клинических исследований препарата Реплагал у детей в возрасте 7–18 лет, которым препарат назначали в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в две недели, не выявили неожиданных нежелательных реакций (см. раздел 5.1).

Способ применения

Для внутривенного введения.

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением представлены в разделе 6.6.

Раствор для инфузии следует вводить через систему для внутривенного введения (инфузионная помпа) со встроенным фильтром в течение 40 минут.

Запрещается вводить препарат Реплагал через одну инфузионную систему одновременно с другими препаратами.

4.3. Противопоказания

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

Детский возраст до 7 лет (отсутствие клинических данных).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для более эффективного отслеживания биологических лекарственных препаратов следует четко регистрировать название и номер серии введенного препарата.

Идиосинкразические реакции, связанные с инфузионным введением препарата

У 13,7 % взрослых пациентов, получавших Реплагал в клинических исследованиях, отмечались идиосинкразические реакции, связанные с введением препарата. У 4 из 17 (23,5 %) детей в возрасте ≥ 7 лет, принимавших участие в клинических исследованиях, была зафиксирована, как минимум, одна инфузионная реакция при длительности периода терапии 4,5 года (в среднем приблизительно 4 года). У 3 из 8 (37,5 %) детей в возрасте < 7 лет была зафиксирована, как минимум, одна инфузионная реакция при средней длительности наблюдения 4,2 года.

Наиболее часто встречающимися симптомами идиосинкразических реакций были озноб, головная боль, тошнота, лихорадка, «приливы» крови к коже лица и утомляемость. Серьезные инфузионные реакции отмечались нечасто и проявлялись в виде лихорадки, озноба, тахикардии, тошноты/рвоты, крапивницы, ангионевротического отека с ощущением першения в горле, затрудненного (стридорозного) дыхания и отека языка.

Возможно также появление вызванных инфузией симптомов, таких как головокружение и повышенная потливость. Оценка нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы показала, что реакции, связанные с инфузионным введением препарата, могут сопровождаться гемодинамической нагрузкой, вызывающей сердечно-сосудистые нарушения у пациентов, в анамнезе которых отмечались клинические симптомы со стороны сердца, характерные для болезни Фабри.

Обычно реакции развиваются в течение первых 2–4 месяцев от начала терапии препаратом Реплагал, но имеются также сообщения о появлении реакций и в более поздние сроки (через 1 год). Со временем реакции уменьшаются. При развитии острых инфузионных реакций легкой и средней степени тяжести необходимо немедленно приостановить введение препарата и оказать пациенту медицинскую помощь. Введение препарата можно временно приостановить (на 5–10 минут) до уменьшения выраженности симптомов, и затем, при возможности, следует возобновить введение препарата. Легкие и кратковременные реакции не требуют лекарственной терапии или отмены лечения препаратом Реплагал. Кроме того, для предотвращения повторного развития инфузионных реакций за 1–24 часа до введения препарата Реплагал возможно назначение внутрь или внутривенно антигистаминных и/или глюкокортикостероидных препаратов в тех случаях, когда ранее требовалась симптоматическая терапия для устранения проявлений этих реакций.

Реакции повышенной чувствительности

Были отмечены реакции повышенной чувствительности. В случае развития тяжелых реакций повышенной чувствительности или анафилактических реакций необходимо немедленно прекратить введение препарата Реплагал и начать терапию с соблюдением современных стандартов оказания неотложной медицинской помощи.

Выработка антител к белку

Так же, как и к другим препаратам, содержащим белок, к агалсидазе альфа могут вырабатываться антитела. Примерно у 24 % пациентов-мужчин после лечения препаратом Реплагал был обнаружен низкий титр антител класса IgG. С учетом ограниченных данных, у пациентов-мальчиков частота обнаружения антител к агалсидазе альфа оказалась ниже (7 %). Образование антител класса IgG наблюдалось через 3–12 месяцев после начала лечения. Через 12–54 месяца терапии препаратом Реплагал у 17 % пациентов 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. В группе детей старше 7 лет у одного из 16 пациентов были выявлены антитела класса IgG в течение исследования. У этого пациента не наблюдали увеличения частоты нежелательных реакций. В группе детей до 7 лет ни у одного из 7 пациентов-мальчиков не было выявлено случаев определения антител к агалсидазе альфа класса IgG. Известно о случаях выявления антител класса IgE в пограничных концентрациях у отдельных пациентов, однако, их взаимосвязь с проявлениями анафилаксии не отмечена.

Пациенты с нарушением функции почек

Выраженное поражение почек может ограничить их ответ на ферментозаместительную терапию, возможно, в связи с уже существующими необратимыми изменениями. В таких случаях дальнейшее ухудшение почечной функции является характерным для данного заболевания.

Содержание натрия

Препарат содержит 14,2 мг натрия в одном флаконе, что эквивалентно 0,7 % от рекомендуемого ВОЗ максимального суточного потребления натрия, составляющего 2 г для взрослого человека.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не следует вводить препарат Реплагал одновременно с хлорохином, амиодароном, монобензоном 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 клинических исследованиях большинство пациентов получали препараты для лечения нейропатической боли (такие, как карбамазепин, фенитоин и габапентин), при этом не было отмечено признаков лекарственного взаимодействия с препаратом Реплагал.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Опыт применения препарата Реплагал у беременных женщин очень ограничен. В исследованиях на животных не выявлено прямого или косвенного повреждающего воздействия препарата Реплагал на организм самки в период беременности или развитие эмбриона/плода (см. раздел 5.3). Следует соблюдать осторожность при назначении препарата беременным женщинам.

Лактация

Данных о поступлении агалсидазы альфа в грудное молоко нет, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата в период грудного вскармливания.

Фертильность

В исследованиях репродуктивной токсичности на крысах влияния препарата на фертильность самцов не отмечено.

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

Реплагал не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Следует принимать во внимание потенциальную возможность развития таких нежелательных реакций как головокружение, гиперсомния и расстройства зрения. При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, отмечавшимися у 13,7 % взрослых пациентов в клинических исследованиях препарата Реплагал, были реакции, связанные с введением препарата. Большинство нежелательных реакций были легкими или умеренными по степени выраженности.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, информация о которых получена у 344 пациентов в клинических исследованиях (включая 21 пациента с терминальной почечной недостаточностью, 30 пациентов детского возраста до 18 лет и 17 женщин) или методом сбора спонтанных сообщений в период после регистрации препарата, представлены ниже согласно классификации органов и систем органов MedDRA и частоте встречаемости (очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$) или частота неизвестна (частота не может быть определена по имеющимся данным)), информация получена из спонтанных сообщений в период после регистрации препарата. При развитии нежелательного явления у одного пациента оно относилось к категории «нечасто», учитывая общее число пролеченных пациентов. При этом у одного пациента могли отмечаться несколько нежелательных реакций.

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении агалсидазы альфа.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
		Повышенная чувствительность	Анафилактические реакции	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>				
	Периферические отеки			
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
	Головная боль, головокружение, нейропатическая боль, тремор, гипестезия, парестезия	Дисгевзия, гиперсомния	Паросмия	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>				
		Повышенное слезовыделение	Снижение роговичного рефлекса	
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>				
	Тиннитус	Усиление тиннитуса		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				
	Сердцебиение	Тахикардия, фибрилляция предсердий	Тахикардия	Ишемия миокарда, сердечная недостаточность, желудочковые экстрасистолы
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
		Гипертензия, гипотензия, «приливы» крови		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
	Одышка, кашель, назофарингит, фарингит	Охриплость голоса, чувство стеснения в горле, ринорея	Уменьшение насыщения тканей кислородом, повышенная секреция в ротоглотке	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
	Рвота, тошнота, боль в животе, диарея	Дискомфорт в животе		

<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
	Сыпь	Крапивница, эритема, зуд, акне, гипергидроз	Ангioneвротический отек, сетчатое ливедо	
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>				
	Артралгия, боль в конечностях, миалгия, боль в спине	Ощущение «дискомфорта» в мышцах и костях, отечность конечностей, припухлость суставов	Ощущение «тяжести»	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
	Боль в грудной клетке, озноб, лихорадка, боль, астения, утомляемость	Ощущение стеснения в груди, повышенная утомляемость, ощущение «жара», ощущение «холода», гриппоподобный синдром, дискомфорт, общее недомогание	Сыпь в месте инъекции	

Дополнительная информация о некоторых нежелательных реакциях представлена также в разделе 4.4.

Описание отдельных нежелательных реакций

Сообщения о реакциях, связанных с инфузионным введением препарата, полученные в период после регистрации (см. раздел 4.4), могут включать нарушения со стороны сердца, в том числе, нарушения ритма сердца (фибрилляцию предсердий, желудочковую экстрасистолию, тахиаритмию), ишемию миокарда, сердечную недостаточность у пациентов с болезнью Фабри в случаях поражения сердца. Наиболее часто нежелательные реакции, связанные с инфузионным введением препарата, были слабо выраженными и включали озноб, лихорадку, «приливы» крови, головную боль, тошноту, одышку, тремор и кожный зуд. С инфузионным введением препарата также могут быть связаны такие симптомы, как: головокружение, повышенная потливость, гипотензия, кашель, рвота и повышенная утомляемость. Сообщалось о случаях повышенной чувствительности, включая анафилактические реакции.

У пациентов с заболеваниями почек

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности нежелательные реакции были такими же, как в общей популяции пациентов.

Дети

Нежелательные реакции, отмеченные у детей и подростков, не отличались от таковых у взрослых пациентов. Однако, реакции, связанные с инфузионным введением препарата

(лихорадка, одышка, боль в грудной клетке), и усиление болевых ощущений развивались у детей более часто.

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

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

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: + 7 (7172) 23 51 35

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.ndda.kz

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях препарат Реплагал применялся в дозах до 0,4 мг/кг 1 раз в неделю, и безопасность применения таких доз не отличалась от безопасности рекомендуемой дозы 0,2 мг/кг 1 раз в 2 недели.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A16AB03

Механизм действия

Болезнь Фабри относится к группе болезней накопления гликофинголипидов, развивающихся в результате недостаточной активности лизосомального фермента альфа-галактозидазы А, что приводит к накоплению глоботриазилцерамида (Gb3 или GL-3), известного также как церамидтригексоксид, который является субстратом фермента альфа-галактозидазы А. Агалсидаза альфа катализирует гидролиз Gb3, отщепляя терминальный остаток галактозы от молекулы. Заместительная терапия агалсидазой альфа приводит к уменьшению накопления Gb3 во многих типах клеток, в том числе эндотелиальных и паренхиматозных. Агалсидаза альфа производится на линии клеток человека. Профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю фермента, позволяет агалсидазе альфа специфически связываться с маннозо-6-фосфатными рецепторами на поверхности клеток-мишеней. Доза 0,2 мг/кг (вводимая капельно в течение 40 минут) в рамках клинических исследований была выбрана для обеспечения временного насыщения маннозо-6-фосфатных рецепторов для интернализации агалсидазы альфа в печени, и распределения фермента в ткани других

соответствующих органов. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что для достижения фармакодинамического ответа препарат должен применяться в дозе не менее 0,1 мг/кг.

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность лекарственного препарата Реплагал оценивалась в двух рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследованиях и открытых расширенных исследованиях у 40 пациентов с диагнозом болезни Фабри, основанном на клинических и биохимических данных. Пациенты получали рекомендуемую дозу 0,2 мг/кг лекарственного препарата Реплагал. 25 пациентов завершили первое исследование и были включены в расширенное исследование. Через 6 месяцев лечения наблюдалось значительное уменьшение боли у пациентов, которые проходили терапию лекарственным препаратом Реплагал, в сравнении с плацебо ($p = 0,021$), измеренное по краткому опроснику оценки выраженности болевого синдрома (валидированная шкала оценки боли). Это было связано со значительным снижением использования препаратов для лечения хронической нейропатической боли и количества дней лечения боли. В последующих исследованиях у мальчиков в возрасте старше 7 лет уменьшение боли наблюдалось через 9 и 12 месяцев терапии лекарственным препаратом Реплагал в сравнении с базовым значением перед лечением. Данное уменьшение боли сохранялось в течение 4 лет терапии лекарственным препаратом Реплагал у 9 пациентов (у пациентов в возрасте 7–18 лет).

Терапия лекарственным препаратом Реплагал в течение 12–18 месяцев сопровождалась улучшением качества жизни, измеренным при помощи валидированных инструментов.

Через 6 месяцев терапии лекарственный препарат Реплагал стабилизировал функцию почек в сравнении со снижением у пациентов, получавших плацебо. Образцы биопсии почки выявили значительное повышение в доле нормальных гломерул и значительное снижение в доле гломерул с мезангиальным расширением у пациентов, получавших лекарственный препарат Реплагал, в отличие от пациентов, получавших плацебо. Через 12–18 месяцев поддерживающей терапии введение лекарственного препарата Реплагал улучшило функцию почек, которая измерялась показателями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с применением инулина на $8,7 \pm 3,7$ мл/мин ($p = 0,030$). Более длительная терапия (48–54 месяцев) приводила к стабилизации СКФ у мужчин с нормальным базовым значением СКФ (≥ 90 мл/мин/1,73 м²) и почечной дисфункцией от легкой до умеренной степени выраженности (СКФ от 60 до < 90 мл/мин/1,73 м²), и к замедлению скорости падения функции почек и прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности у мужчин с болезнью Фабри с почечной дисфункцией более тяжелой степени выраженности (СКФ от 30 до < 60 мл/мин/1,73 м²).

Во втором исследовании 15 пациентов с гипертрофией левого желудочка завершили 6-месячное плацебо-контролируемое исследование и вошли в расширенное исследование. Лечение препаратом Реплагал привело к снижению массы миокарда левого желудочка на 11,5 г, измеренной при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) в контролируемом исследовании, в то время как у пациентов, получавших плацебо, наблюдалось увеличение массы миокарда левого желудочка на 21,8 г. Кроме того, в первом исследовании, включавшем 25 пациентов, препарат Реплагал влиял на значительное снижение массы сердца через 12–18 месяцев поддерживающей терапии ($p < 0,001$). Препарат Реплагал также был связан с улучшением сократимости миокарда, снижением средней продолжительности QRS и сопутствующим снижением толщины перегородки на эхокардиографии (ЭКГ). У 2 пациентов с блокадой правой ножки пучка Гиса показатели ЭКГ вернулись к норме после терапии препаратом Реплагал. Последующие открытые исследования показали значительное снижение по сравнению с исходными значениями массы миокарда левого желудочка по данным ЭКГ у пациентов с болезнью Фабри обоих полов в течение 24–36 месяцев лечения препаратом Реплагал. Снижение массы миокарда левого желудочка, наблюдаемое по данным ЭКГ пациентов с болезнью Фабри обоих полов в течение 24–36 месяцев лечения препаратом Реплагал, были связаны со значительным облегчением симптомов, измеренных по шкале NYHA и CCS у пациентов с

болезнью Фабри с тяжелой сердечной недостаточностью или симптомами стенокардии на исходном уровне

В сравнении с плацебо лечение препаратом Реплагал также снизило накопление Gb3. Через первые 6 месяцев лечения среднее снижение примерно на 20–50 % наблюдалось в биопсийных образцах плазмы, осадка мочи, печени, почек и сердца. Через 12–18 месяцев лечения снижение на 50–80 % наблюдалось в плазме и осадке мочи. Метаболическое действие также было связано с клинически значимым набором веса, повышенной потливостью и увеличением энергии. В соответствии с клиническим эффектом препарата Реплагал, лечение ферментом снижало накопление Gb3 во многих типах клеток, включая гломерулярные и тубулярные эпителиальные клетки почек, эндотелиальные клетки капилляров почек (эндотелиальные клетки капилляров сердца и кожи не изучались) и кардиомиоциты. У мальчиков с болезнью Фабри Gb3 в плазме снизился на 40–50 % через 6 месяцев терапии препаратом Реплагал в дозе 0,2 мг/кг, и данное снижение сохранялось в общей сложности в течение 4 лет после лечения у 11 пациентов.

Инфузия препарата Реплагал в домашних условиях может быть рассмотрена для пациентов, которые хорошо переносят инфузии.

Дети

У мальчиков с болезнью Фабри в возрасте старше 7 лет гиперфилтрация может быть ранним проявлением вовлечения почек в данное заболевание. Снижение гиперфилтрации наблюдалось в течение 6 месяцев после начала терапии препаратом Реплагал. Через один год лечения агалсидазой альфа 0,2 мг/кг один раз в две недели аномально высокий показатель рСКФ снизился с $143,4 \pm 6,8$ до $121,3 \pm 5,6$ мл/мин/1,73 м² в данной подгруппе, и эти значения показателя рСКФ стабилизировались в пределах нормального диапазона в течение 4 лет терапии препаратом Реплагал 0,2 мг/кг, что соответствовало показателю рСКФ у пациентов без гиперфилтрации.

У мальчиков в возрасте старше 7 лет вариабельность частоты сердечных сокращений была с отклонениями в начале и улучшилась через 6 месяцев терапии препаратом Реплагал у 15 мальчиков, улучшение сохранялось в течение 6,5 лет терапии препаратом Реплагал 0,2 мг/кг в открытом долгосрочном расширенном исследовании у 9 мальчиков. Среди 9 мальчиков с присвоенным индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) 2,7 в нормальном диапазоне для детей (< 39 г/м^{2,7} у мальчиков) в начале, ИММЛЖ оставался постоянным на уровнях ниже порога гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в течение 6,5 лет лечения. Во втором исследовании у 14 пациентов в возрасте старше 7 лет результаты касательно вариабельности частоты сердечных сокращений соответствовали предыдущим данным. В данном исследовании только у одного пациента была ГЛЖ в начале и оставалась постоянной с течением времени.

Для пациентов в возрасте от 0 до 7 лет ограниченные данные не выявили особых вопросов безопасности.

Исследования у пациентов, перешедших с агалсидазы бета на лекарственный препарат Реплагал (агалсидаза альфа)

100 пациентов [(не получавших лечения (n = 29); или ранее проходивших лечение агалсидазой бета, которые перешли на препарат Реплагал (n = 71)], проходили лечение в течение до 30 месяцев в открытом, неконтролируемом исследовании. Анализ показал, что серьезные нежелательные явления сообщались у 39,4 % данных пациентов, которые перешли с агалсидазы бета в сравнении с 31,0 % у тех пациентов, которые не получали лечения перед включением в исследование. У пациентов, которые перешли с агалсидазы бета на препарат Реплагал, был профиль безопасности, соответствующий таковому, наблюдаемому в другом клиническом опыте. Инфузионные реакции возникли у 9 пациентов в популяции, не получавшей лечения (31,0 %), в сравнении с 27 пациентами в популяции с переходом (38,0 %).

Исследование с различными режимами дозирования

В открытом рандомизированном исследовании отсутствовали статистически значимые различия между взрослыми пациентами, проходящими лечение в течение 52 недель с дозой

0,2 мг/кг внутривенно один раз в две недели ($n = 20$), и пациентами, проходящими лечение с дозой 0,2 мг/кг в неделю ($n = 19$), в среднем изменении с базового значения ИММЛЖ или других конечных точек (функциональное состояние сердца, функция почек и фармакодинамическая активность). В каждой группе лечения ИММЛЖ оставался постоянным в течение периода лечения в исследовании. Общая частота возникновения серьезных нежелательных реакций (СНЯ) по группам лечения не показала никакого очевидного влияния режима лечения на профиль СНЯ различных групп лечения.

Иммуногенность

Не было показано, что антитела к агалсидазе альфа связаны с любым клинически значимым действием на безопасность (например, инфузионные реакции) или эффективность.

5.2. Фармакокинетические свойства

Параметры фармакокинетики агалсидазы альфа не зависят от дозы фермента. После однократного внутривенного введения в дозе 0,2 мг/кг агалсидазы альфа наблюдалось двухфазное распределение и элиминация из кровотока. Фармакокинетические параметры существенно не отличаются у мужчин и женщин. Период полувыведения агалсидазы альфа из кровотока у мужчин составил 108 ± 17 минут, у женщин 89 ± 28 минут, объем распределения составил примерно 17 % от массы тела пациентов обоего пола. Нормализованные по массе тела значения клиренса составляли 2,66 мл/мин/кг и 2,10 мл/мин/кг у мужчин и женщин, соответственно. Учитывая сходство фармакокинетических свойств агалсидазы альфа у пациентов обоего пола, распределение в основных тканях и органах также сопоставимо у мужчин и женщин.

Спустя 6 месяцев от начала применения агалсидазы альфа у 12 из 28 мужчин было отмечено изменение фармакокинетических параметров, включая явное повышение клиренса. Эти изменения были связаны с выработкой антител к агалсидазе альфа, определявшихся в низком титре. Клинической значимости для безопасности и эффективности применения агалсидазы альфа данные изменения не имели.

Период полувыведения агалсидазы альфа из тканей превышает 24 часа, и примерно 10 % от введенной дозы поглощается печенью.

Агалсидаза альфа представляет собой белок, который, как ожидается, не связывается с белками. Агалсидаза альфа метаболизируется путем пептидного гидролиза. Межлекарственные взаимодействия для агалсидазы альфа маловероятны.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия дигидрофосфата моногидрат
Полисорбат-20

Натрия хлорид
Натрия гидроксид
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Ввиду отсутствия исследований совместимости, данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата была продемонстрирована в течение 24 часов при температуре 25 °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 (разведение) не осуществлялось в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3,5 мл препарата во флаконе из бесцветного стекла типа 1 вместимостью 5 мл, укупоренном бутилкаучуковой пробкой, покрытой фтористой смолой, и уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой.

По 1, 4 или 10 флаконов вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

- Рассчитайте необходимую дозу и количество флаконов лекарственного препарата Реплагал.
- Разведите необходимый общий объем концентрата лекарственного препарата Реплагал в 100 мл 9 мг/мл (0,9 %) раствора натрия хлорида для инфузий. Следует быть осторожным, чтобы обеспечить стерильность приготовленных растворов, поскольку лекарственный препарат Реплагал не содержит консервантов или бактериостатических веществ; следует соблюдать методы асептики. После разведения раствор необходимо осторожно перемешать, не встряхивая.
- Так как лекарственный препарат не содержит консервантов, рекомендуется начать его введение как можно скорее после разведения (см. раздел 6.3).
- Визуально проверьте раствор на наличие механических включений и изменение цвета перед введением.
- Только для однократного использования. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.
- Не использовать концентрат во флаконах, если концентрат изменил цвет или в нем обнаружены посторонние механические включения.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Такеда Фармасьютикалс Интернешнл АГ Айерленд Бренч, Ирландия
Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Ireland
Block 2, Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 HW68 Ireland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

Телефон: +7 (495) 933 55 11

Факс +7 (495) 502 16 25

Эл. почта: russia@takeda.com

Республика Казахстан

ТОО «Такеда Казахстан»

050000, г. Алматы, ул. Кунаева 77

Телефон: + 7 (7272) 44 40 04

Эл. почта: AE.AsiaCaucasus@takeda.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001102)-(РГ-RU)

ЛП-№001102-ГП-KZ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 03 августа 2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Реплагал доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>