

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РЕПЛАГАЛ
(REPLAGAL)

Склад:

діюча речовина: агалсидаза альфа;

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 1 мг агалсидази альфа;

1 флакон зі 3,5 мл концентрату містить 3,5 мг агалсидази альфа;

допоміжні речовини: натрію фосфат однозаміщений, моногідрат; полісорбат 20; натрію хлорид; натрію гідроксид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Препарати для лікування захворювань травного тракту і порушень обміну речовин. Ферменти.

Код АТХ А16А В03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Хвороба Фабрі – це порушення зберігання глікосфінголіпідів, викликане недостатньою активністю лізосомального ферменту α -галактозидази А, що призводить до накопичення глоботріаозилкераміду (Gb3, або GL-3, також відомий як тригексозид кераміду (СТР)), глікосфінголіпідного субстрату ферменту. Агалсидаза альфа каталізує гідроліз Gb3, відколюючи термінальний залишок галактози із молекули. Показано, що лікування ферментом зменшує кумуляцію Gb3 у багатьох типах клітин, включаючи ендотеліальні та паренхімальні клітини. Агалсидазу альфа отримують на клітинній лінії людини для забезпечення людського профілю глікозилювання, що може впливати на захоплення рецепторами манозо-6-фосфату на поверхні таргетних клітин. Вибір дози 0,2 мг/кг (у вигляді інфузії протягом 40 хвилин) для реєстраційних клінічних досліджень був обґрунтований можливістю тимчасового забезпечення здатності рецепторів манозо-6-фосфату засвоювати агалсидазу альфа у печінці та дав змогу розподілити фермент в тканинах інших органів. Отримані дані показують, що для досягнення фармакодинамічної відповіді необхідна доза щонайменше 0,1 мг/кг.

Клінічна ефективність та безпека

Безпека та ефективність Реплагалу оцінені у двох рандомізованих подвійно сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях та відкритих розширених дослідженнях за участю загалом 40 пацієнтів із діагнозом хвороба Фабрі, встановленим за клінічними та біохімічними даними. Пацієнти отримували рекомендовану дозу 0,2 мг/кг. 25 пацієнтів завершили перше дослідження та увійшли до розширених досліджень. Через 6 місяців терапії у пацієнтів, пролікованих Реплагалом, було відзначено ~~значне зменшення~~ болю порівняно із групою

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

плацебо ($p = 0,021$) при оцінці за валідованою шкалою виміру рівня болю. Це супроводжується значним зменшенням дози препаратів, що застосовуються при хронічному нейропатичному болю, та тривалості їх застосування. У подальших дослідженнях у педіатричних пацієнтів чоловічої статі віком від 7 років зменшення болю спостерігали через 9 та 12 місяців терапії Реплагалом порівняно із вихідними показниками до лікування. Зазначене зменшення болю тривало протягом 4 років терапії Реплагалом у 9 пацієнтів (віком 7–18 років).

Лікування Реплагалом протягом 12–18 місяців призводило до покращення якості життя (QoL), що оцінювали за валідованими методиками.

Через 6 місяців терапії Реплагалом стабілізується функція нирок порівняно із її зниженням у пацієнтів, що отримували плацебо. Біопсія нирок виявила значне зростання фракції нормальних клубочків та суттєве зменшення фракції клубочків із мезангіальним розширенням у пацієнтів, пролікованих Реплагалом, на відміну від пацієнтів, що отримували плацебо. Реплагал покращує функцію нирок, що за оцінкою швидкості гломерулярної фільтрації за інуліном становила $8,7 \pm 3,7$ мл/хв ($p = 0,030$).

Більш тривала терапія призводить до стабілізації GFR у пацієнтів чоловічої статі з вихідним значенням цього показника у нормі (≥ 90 мл/хв/1,73 м²) та із порушеннями функції нирок від слабого до помірного ступеня (GFR від 60 до < 90 мл/хв/1,73 м²), а також до уповільнення швидкості зниження функції нирок та прогресування кінцевої стадії ниркової хвороби у пацієнтів чоловічої статі з хворобою Фабрі з більш серйозними порушеннями функції нирок (GFR від 30 до < 60 мл/хв/1,73 м²).

У другому дослідженні 15 пацієнтів із гіпертрофією лівого шлуночка завершили 6-місячне плацебо-контрольоване дослідження та були включені до розширених досліджень. У контрольованому дослідженні лікування Реплагалом призводило до зменшення маси лівого шлуночка на 11,5 г за даними вимірювання методом магнітного резонансу, тоді як у пацієнтів, які отримували плацебо, встановлено підвищення маси лівого шлуночка на 21,8 г. Крім того, у першому дослідженні за участю 25 пацієнтів введення Реплагалу викликало суттєве зменшення маси серця за період від 12 до 18 місяців встановленої терапії ($p < 0,001$). Реплагал також сприяв покращенню скоротливості міокарда, зменшенню середньої тривалості QRS та одночасному зменшенню товщини перегородок за даними ЕКГ. В проведених дослідженнях після терапії Реплагалом стан двох пацієнтів з блокадою правої ніжки пучка Гіса повернувся до норми. У подальших відкритих дослідженнях за даними ЕКГ показано значне зменшення порівняно із вихідними значеннями маси лівого шлуночка у пацієнтів із хворобою Фабрі обох статей за період 24–36 місяців лікування Реплагалом, що супроводжувалось значущим полегшенням симптомів порівняно із вихідними значеннями за показниками NYHA та CCS у пацієнтів із хворобою Фабрі із серйозною серцевою недостатністю або симптомами стенокардії.

Порівняно із плацебо лікування Реплагалом також зменшує накопичення Gb3. Через перші 6 місяців терапії спостерігали зменшення Gb3 у середньому приблизно на 20–50 % у плазмі, сечовому осаді та у зразках біопсії печінки, нирок і серця. Після 12–18 місяців лікування зменшення становило 50–80 % у плазмі та сечовому осаді. Метаболічні ефекти також супроводжувались клінічно значущим зростанням маси тіла, потовиділенням та підвищенням енергійності. Відповідно до клінічних ефектів Реплагалу, лікування ферментом зменшувало накопичення Gb3 у багатьох типах тканин, включаючи гломерулярні і тубулярні епітеліальні клітини нирок, ендотеліальні клітини ниркових капілярів (ендотеліальні капілярні клітини серця та шкіри не досліджували) та серцеві міоцити. У педіатричних пацієнтів з хворобою Фабрі чоловічої статі через 6 місяців терапії 0,2 мг/кг Реплагалу показник Gb3 у плазмі знижувався на 40–50 %, у 11 пацієнтів таке зменшення зберігалось протягом 4 років лікування. Для пацієнтів, які добре переносять інфузії препарату можна розглянути можливість проведення лікування у домашніх умовах.

Діти

У педіатричних пацієнтів з хворобою Фабрі чоловічої статі віком ≥ 7 років самим раннім проявом залучення нирок до перебігу захворювання може бути гіперфільтрація. Зниження підвищених понад норму значень eGFR спостерігали протягом 6 місяців від початку терапії Реплагалом. У цій підгрупі після одного року лікування 0,2 мг/кг агалсидази альфа через

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



тиждень аномально високі значення eGFR знижуються з $143,4 \pm 6,8$ до $121,3 \pm 5,6$ мл/хв/1,73 м². Такі значення eGFR стабільно знаходились у нормальному діапазоні протягом 4 років терапії 0,2 мг/кг Реплагалу, що відповідало відсутності гіперфільтрації.

У педіатричних пацієнтів чоловічої статі віком ≥ 7 років частота серцевих скорочень була аномальною у вихідному стані і покращувалась після 6 місяців терапії Реплагалом у 15 хлопців. У відкритому тривалому розширеному дослідженні у 9 хлопців покращення зберігалось протягом 6,5 року терапії Реплагалом у дозі 0,2 мг/кг. Серед 9 хлопців зі скоригованою за зростом масою лівого шлуночка (LVMI), що у вихідному стані відповідала нормі для дітей (< 39 г/м у хлопців), LVMI залишалась стабільною на рівні, нижчому за поріг при гіпертрофії лівого шлуночка (LVH), протягом 6,5 року лікування. У другому дослідженні у 14 пацієнтів віком ≥ 7 років частота серцевих скорочень узгоджувалась із попередніми даними. У цьому дослідженні тільки у одного пацієнта LVH залишалась на вихідному рівні та була стабільна протягом часу спостереження.

У пацієнтів віком від 0 до 7 років на основі обмежених даних не виявлено специфічних проявів, пов'язаних із безпекою.

Дослідження у пацієнтів, яких перевели з агалсидази бета на Реплагал (агалсидаза альфа)

У відкритому неконтрольованому дослідженні протягом періоду до 30 місяців лікували 100 пацієнтів (попередньо не лікованих (n=29) або раніше лікованих агалсидазою бета, яких перевели на Реплагал (n=71)). Аналіз показав, що серйозні побічні явища виявлено у 39,4 % пацієнтів, яких перевели з терапії агалсидазою бета, порівняно із 31,0 % пацієнтів, які не отримували лікування до участі в дослідженні.

Профіль безпеки для пацієнтів, яких перевели з агалсидази бета на Реплагал, відповідав встановленому в інших клінічних спостереженнях. Реакції, пов'язані з інфузією, мали 9 пацієнтів із групи, що не отримувала терапію (31,0 %), порівняно із 27 пацієнтами, яким замінили препарат (38,0 %).

Дослідження із різним режимом дозування

У відкритому рандомізованому дослідженні не встановлено статистично значущих відмінностей змін, порівняно із вихідними значеннями, середніх величин LVMI або інших кінцевих показників (статус функції серця, функція нирок та фармакологічна активність) між групою дорослих пацієнтів, які протягом 52 тижнів отримували шляхом внутрішньовенної інфузії 0,2 мг/кг через тиждень (n=20), та пацієнтів, яким застосовували 0,2 мг/кг щотижнево (n=19). У кожній пролікованій групі показник LVMI залишався стабільним протягом періоду дослідження. Загальна оцінка серйозних побічних реакцій не показала будь-якого очевидного впливу режиму лікування на профіль серйозних побічних реакцій у різних групах.

Імуногенність

Показано, що поява антитіл до агалсидази альфа не супроводжується клінічно значущим впливом на безпеку (наприклад, реакції на інфузію) або ефективність.

Фармакокінетика.

Дорослим пацієнтам чоловічої статі вводили разові дози 0,007 – 0,2 мг/кг ферменту у вигляді 20–40-хвилинних внутрішньовенних інфузій, тоді як пацієнти жіночої статі отримували 0,2 мг/кг ферменту протягом 40-хвилинних інфузій. Доза ферменту суттєво не впливає на фармакокінетичні властивості. Після одноразового внутрішньовенного введення 0,2 мг/кг агалсидаза альфа має двофазний профіль розподілу та виведення із кровотоку. У пацієнтів чоловічої і жіночої статі фармакокінетичні параметри відрізняються незначно. Напівперіод виведення у чоловіків становив 108 ± 17 хвилин порівняно із 89 ± 28 хвилин у жінок, а об'єм розподілу – близько 17 % маси тіла у пацієнтів обох статей. Кліренс, нормалізований за масою тіла, становив 2,66 та 2,10 мл/хв/кг для чоловіків і жінок відповідно. З огляду на подібність фармакокінетичних властивостей агалсидази альфа у чоловіків і жінок можна очікувати також подібності розподілу у тканинах та органах у пацієнтів чоловічої і жіночої статі.

Після шести місяців лікування Реплагалом у 12 з 28 пацієнтів чоловічої статі встановлено зміни фармакокінетики, у тому числі значне підвищення кліренсу. Такі зміни пов'язані із розвитком антитіл із низьким титром до агалсидази альфа, але у цих пацієнтів був відсутній клінічно значущий вплив на ефективність та безпеку.



На підставі аналізів біопсії печінки чоловіків із хворобою Фабрі до застосування препарату та після нього встановлено, що напівперіод виведення для тканин перевищує 24 години, а захоплення ферменту печінкою оцінюється у 10 % від введеної дози.

Агалсидаза альфа є білком. Її зв'язування з білками не очікується. Вважають, що її метаболічний розпад буде відбуватись шляхом, характерним для інших білків, тобто гідролізом пептидів. Для агалсидази альфа мало ймовірна схильність до лікарських взаємодій.

Ниркові порушення

Вважається, що ниркова елімінація агалсидази альфа відбувається із незначним кліренсом, оскільки за порушень функції нирок фармакокінетичні показники не змінюються.

Печінкові порушення

Оскільки вважається, що метаболізм відбувається шляхом гідролізу пептидів, мало ймовірно, що порушення функції печінки вплинуть на фармакокінетику агалсидази альфа на клінічно значущому рівні.

Діти

У дітей віком 7–18 років Реплагал, введений в дозі 0,2 мг/кг, виводився з кровотоку швидше, ніж у дорослих. Середній кліренс Реплагалу у дітей віком 7–11 років, у підлітків віком 12–18 років та у дорослих становив 4,2 мл/хв/кг, 3,1 мл/хв/кг та 2,3 мл/хв/кг відповідно. Фармакодинамічні дані підтверджують, що при дозі 0,2 мг/кг Реплагалу зниження Gb3 у підлітків та молодших дітей є більш-менш порівнянним (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Тривала ензимна замісна терапія пацієнтів із підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі (дефіцит α -галактозидази).

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Реплагал не слід застосовувати разом із хлорохіном, амідароном, бенохіном або гентаміцином, оскільки ці субстанції мають здатність інгібувати активність внутрішньоклітинної α -галактозидази.

Оскільки α -галактозидаза А сама є ферментом, мало ймовірно, що вона бере участь у лікарських взаємодіях за участю цитохрому P450. У клінічних випробуваннях встановлено, що у більшості пацієнтів сумісне введення нейропатичних препаратів (таких як карбамазепін, фенітоїн та габапентин) не супроводжується будь-якими проявами взаємодії.

Особливості застосування.

Відстеження

Для покращення відстеження біологічних лікарських засобів слід чітко фіксувати найменування та номер серії введеного препарату.

Ідіосинкратичні реакції, що пов'язані з інфузією

У 13,7 % дорослих пацієнтів, які отримували Реплагал у клінічних випробуваннях, виникали реакції підвищеної чутливості, пов'язані з інфузією. Четверо із 17 (23,5 %) педіатричних пацієнтів віком ≥ 7 років, що були включені до клінічних досліджень, мали щонайменше одну реакцію на інфузію за період 4,5 року лікування (середня тривалість приблизно 4 роки). Троє з 8 (37,5 %) педіатричних пацієнтів віком < 7 років мали щонайменше одну реакцію на інфузію за середній час спостереження 4,2 року. Найпоширенішими симптомами були лихоманка, головний біль, нудота, гіпертермія, припливи та втомлюваність. Зрідка повідомляли про серйозні реакції на інфузію; до таких належали гіпертермія, лихоманка, тахікардія, кропив'янка, нудота/блювання, ангіоневротичний набряк із закладенням горла, стридор та набряк язика. Інші симптоми, пов'язані з інфузією, можуть включати запаморочення та гіпергідроз. Аналіз серцевих проявів показав, що реакції на інфузію можуть асоціюватись із гемодинамічним стресом, який спричиняє серцеві порушення у пацієнтів із раніше наявними серцевими проявами хвороби Фабрі.

Пов'язані з інфузією реакції виникали загалом протягом перших 2–4 місяців після початку лікування Реплагалом, хоча також повідомляли про пізніші терміни (через 1 рік). Ці ефекти з часом зменшуються. Якщо виникають слабкі або помірні гострі реакції на інфузію, необхідно негайно звернутися за медичною допомогою та вжити відповідних заходів. Інфузію слід тимчасово припинити (на 5–10 хвилин) до зменшення симптомів, а потім її можна поновити. Слабкі та транзиторні ефекти можуть не вимагати медичних заходів або припинення інфузії. Крім того, у разі необхідності симптоматичного лікування пероральна або внутрішньовенна премедикація антигістамінами та/або кортикостероїдами за 1–24 години до інфузії може попередити виникнення відповідних реакцій.

Реакції підвищеної чутливості

Повідомлялось про реакції підвищеної чутливості. У разі серйозної підвищеної чутливості або анафілактичних реакцій застосування Реплагалу слід негайно припинити та розпочати відповідне лікування. Необхідно взяти до уваги чинні медичні стандарти невідкладної допомоги.

Антитіла на білок

Як й у разі застосування всіх білкових фармацевтичних препаратів, у пацієнтів можуть виникати антитіла на білок. У 24 % пацієнтів чоловічої статі, які отримували Реплагал, спостерігали низький титр IgG антитіл. На підставі обмежених даних можна відзначити, що ця частка менша (7 %) у педіатричній популяції чоловічої статі. Вважають, що IgG антитіла виникають після приблизно 3–12 місяців лікування. Після 12–54 місяців терапії 17 % пацієнтів, які отримували Реплагал, були все ще позитивними щодо антитіл, тоді як у 7 % розвинулась імунологічна толерантність, яка проявляється у зникненні IgG антитіл з часом. Інші 76 % пацієнтів протягом цього часу були негативними щодо антитіл. Серед педіатричних пацієнтів віком > 7 років у 1 із 16 пацієнтів чоловічої статі протягом дослідження тест на IgG антиагальсидази альфа антитіла був позитивним. У пацієнтів цієї вікової групи (> 7 років) не встановлено збільшення випадків побічних явищ. Серед педіатричних пацієнтів віком < 7 років у всіх 7 пацієнтів чоловічої статі тест на IgG антиагальсидази альфа антитіла був негативним. Встановлену у клінічних випробуваннях із дуже невеликою кількістю пацієнтів присутність споріднених IgE антитіл не пов'язують із анафілаксією.

Пацієнти із нирковими порушеннями

Тяжкі порушення функції нирок можуть обмежувати ниркову реакцію на ферментозамісну терапію через існуючі необоротні патологічні зміни. У таких випадках втрата функції нирок залишається в очікуваному діапазоні природного прогресування хвороби.

Натрій

Даний лікарський засіб містить 14,2 мг натрію на флакон, що еквівалентно 0,7 % від рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання натрію для дорослої людини, яка становить 2 г. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування Реплагалу вагітним дуже обмежені. Дослідження на тваринах не виявили прямих або опосередкованих шкідливих впливів на вагітність або розвиток ембріона/плода при введенні препарату протягом органогенезу. Необхідна обережність у разі його призначення вагітним жінкам.

Грудне вигодовування

Невідомо, чи виводиться Реплагал у грудне молоко. Необхідна обережність у разі призначення препарату жінкам, які годують груддю.

Вплив на репродуктивну функцію

У репродуктивних дослідженнях на самцях щурів не встановлено впливу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Реплагал не впливає або проявляє несуттєвий вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншою технікою.

Спосіб застосування та дози.

Дози

Реплагал застосовують в дозі 0,2 мг/кг маси тіла через тиждень шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 40 хвилин з використанням внутрішньовенної системи з повним фільтром. Не вводити інфузію Реплагалу в одній внутрішньовенній системі одночасно з іншими препаратами.

Спосіб введення

Спосіб розведення:

1. Розрахувати дозу та необхідну кількість флаконів Реплагалу.
2. Будь-яка зміна дози повинна відбуватися тільки за вказівкою лікаря.
3. Розбавити необхідний об'єм концентрату Реплагалу у 100 мл 9 мг/мл (0,9 %) розчину натрію хлориду для інфузій. При приготуванні необхідна обережність для дотримання стерильності розчину, оскільки Реплагал не містить консервантів або бактеріостатичних агентів; необхідно використовувати асептичне обладнання. Після розбавлення розчин слід обережно перемішати, але не струшувати.
4. Оскільки консервант відсутній, після розведення рекомендується якнайшвидше розпочинати введення (див. розділ «Умови зберігання»).
5. Перед введенням розчин слід перевірити на присутність сторонніх часток та знебарвлення.
6. Лише для одноразового застосування. Невикористаний матеріал або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Лікування Реплагалом повинно проводитись під наглядом лікаря, що має досвід поводження із пацієнтами із хворобою Фабрі або з іншими вродженими метаболічними захворюваннями. Для пацієнтів, які добре переносять інфузійні введення, є можливим переведення на інфузії в домашніх умовах та введення препарату пацієнтом у присутності відповідальної дорослої особи або особи, яка доглядає за пацієнтом (самостійне введення). Рішення про переведення пацієнта на інфузії в домашніх умовах та/або самостійне введення потрібно приймати після оцінки та рекомендацій лікаря.

Перед переходом на самостійне введення лікар та/або медична сестра повинні провести відповідний інструктаж пацієнта та/або особи, яка за ним доглядає. Доза та швидкість інфузійного введення повинні залишатися постійними в домашніх умовах і не змінюватися без нагляду медичного працівника. Самостійне введення препарату має здійснюватися під пильним контролем лікаря.

Пацієнтам, у яких під час інфузії/самостійного введення в домашніх умовах виникли небажані явища, необхідно негайно припинити інфузійне введення та звернутися до медичного працівника. Наступні інфузії, можливо, доведеться проводити в умовах медичного закладу.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Дослідження за участю пацієнтів віком понад 65 років не проводились, і на сьогодні для таких пацієнтів режим дозування не може бути рекомендований, оскільки безпека та ефективність досі не встановлені.

Порушення функції печінки

Дослідження за участю пацієнтів із печінковими порушеннями не проводились.

Порушення функції нирок

Для пацієнтів із нирковими порушеннями немає необхідності у коригуванні дози. Тяжкі порушення функції нирок (eGFR < 60 мл/хв) можуть обмежувати ниркову реакцію на ферментозамісну терапію. Щодо пацієнтів на діалізі або після трансплантації нирки доступна лише обмежена інформація, коригування дози не рекомендується.

Діти.

Препарат застосовують у педіатричній практиці. Безпека та ефективність застосування препарату Реплагал дітям віком 0–6 років не встановлені.

У клінічних дослідженнях за участю дітей (7–18 років), які отримували Реплагал у дозі 0,2 мг/кг кожні два тижні, не спостерігалось жодних непередбачуваних явищ щодо безпеки.

Передозування.

Про випадки передозування не повідомлялося. У клінічних випробуваннях використовували дози до 0,4 мг / кг на тиждень, при цьому профіль безпеки не відрізнявся від такого при застосуванні рекомендованої дози 0,2 мг / кг на тиждень.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Найпоширенішими встановленими побічними реакціями були реакції, пов'язані з інфузією, що виникали у 13,7 % дорослих пацієнтів у клінічних випробуваннях. Більшість небажаних ефектів були легкими та середньої тяжкості.

Перелік побічних реакцій

Нижче наведено перелік побічних реакцій, про які повідомлялося у 344 пацієнтів, які отримували лікування Реплагалом у клінічних випробуваннях, включаючи 21 пацієнта із анамнезом термінальної стадії ниркової хвороби, 30 педіатричних пацієнтів (віком до 18 років) та 17 пацієнтів жіночої статі. Також у перелік включено побічні реакції, про які стало відомо із постмаркетингових спонтанних повідомлень. Інформацію представлено за класами систем органів та частотою (дуже часто $\geq 1/10$; часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$). Побічні реакції, частота яких невідома (не можна встановити за доступними даними), стосуються постмаркетингових спонтанних повідомлень. У кожній групі за частотою небажані ефекти представлено у порядку зменшення серйозності. Виникнення явища тільки в одного пацієнта визначається як нечасто, враховуючи кількість пролікованих пацієнтів. У одного пацієнта могли виникати декілька побічних реакцій.

З боку імунної системи: часто – реакції гіперчутливості; нечасто – анафілактична реакція.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль, запаморочення, нейропатичний біль, тремор, гіпестезія, парестезія; часто – дисгевзія, гіперсомнія, нечасто – паросмія.

З боку серцевої системи: дуже часто – пришвиджене серцевиття; часто – тахікардія, фібриляція передсердя; нечасто – тахіаритмія; невідомо – ішемія міокарда, серцева недостатність, шлуночкові екстрасистоли.

З боку судинної системи: часто – припливи, гіпертензія, гіпотензія.

З боку травної системи: дуже часто – нудота, блювання, біль у животі, діарея; часто – дискомфорт у животі.

З боку шкіри та підшкірної тканини: дуже часто – висип; часто – кропив'янка, акне, еритема, свербіж, гіпергідроз; нечасто – сітчаста мармуровість (ретикулярна асфіксія (livedo reticularis)), ангіоневротичний набряк.

З боку кістково-м'язової системи та сполучних тканин: дуже часто – артралгія, біль у кінцівках, міалгія, біль у спині; часто – м'язово-скелетний дискомфорт, периферичний набряк, набряк суглобів; нечасто – відчуття важкості.

Загальні порушення та реакції у місці введення: дуже часто – біль у грудях, озноб, гіпертермія, біль, астенія, втомлюваність; часто – стискання у грудях, підвищена втомлюваність, відчуття жару, відчуття холоду, грипоподібна хвороба, нездужання, дискомфорт; нечасто – висип у місці ін'єкції.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: дуже часто – задишка, кашель, назофарингіт, фарингіт; часто – осиплість голосу, відчуття здавленості в горлі, ринорея; нечасто – зменшення насичення (сатурації) киснем, надмірне утворення слизу в горлі.

З боку органів слуху: дуже часто – шум у вухах; часто – сильний шум у вухах.

З боку органів зору: часто – підвищене слезовиділення; нечасто – знижений рефлекс рогівки.

Порушення метаболізму та харчування: дуже часто – периферичний набряк.

Опис окремих побічних реакцій

Реакції, пов'язані з інфузією, про які повідомляли під час постмаркетингових спостережень можуть включати серцеві явища, такі як серцева аритмія (фібриляція передсердя, шлуночкові екстрасистоли, тахіаритмія), ішемія міокарда та серцева недостатність, у пацієнтів із хворобою Фабрі з ураженням серця. Найчастіші реакції, пов'язані з інфузією, були легкими та включають озноб, гіпертермію, припливи, головний біль, нудоту, задишку, тремор та свербіж. До симптомів, пов'язаних з інфузією, можуть також належати запаморочення, гіпергідроз, гіпотензія, кашель, блювання та втомлюваність. Повідомляли про підвищену чутливість, включаючи анафілаксію.

Пацієнти із нирковою хворобою

Побічні реакції, про які повідомляли у пацієнтів із кінцевою стадією ниркової хвороби в анамнезі, були подібні таким у загальній популяції пацієнтів.

Діти

Побічні реакції, про які повідомляли у педіатричній популяції (діти та підлітки), були загалом подібні таким у дорослих пацієнтів. Однак частіше виникали реакції, пов'язані з інфузією (гіпертермія, задишка, біль у грудях), та загострення болю.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Хімічна та фізична стабільність у процесі використання була продемонстрована дослідженнями стабільності протягом 24 годин при температурі 25 °C.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у холодильнику (при температурі 2–8 °C).

Зберігати у недоступному для дітей місці.

З точки зору мікробіології розведений препарат підлягає негайному застосуванню. Якщо препарат не був застосований негайно, строки та умови зберігання приготовленого препарату до його застосування є відповідальністю користувача і не можуть перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8 °C.

Упаковка.

Флакон об'ємом 5 мл (скло типу I) з пробкою (бутилкаучук із фторованим покриттям), алюмінієвим запобіжником та знімним ковпачком. По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Такеда Фармасьютікалз Інтернешнл АГ Ірландія Бренч.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Блок 2 Мізіен Плаза, 50-58 Беггот Стріт Лоуер, Дублін 2, D02 HW68, Ірландія.

Дата останнього перегляду.

11.04.2025

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є