

核准日期：2020 年 08 月 26 日

修改日期：2021 年 08 月 18 日

修改日期：2022 年 01 月 28 日

阿加糖酶 α 注射用浓溶液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：阿加糖酶 α 注射用浓溶液

商品名称：瑞普佳/ REPLAGAL

英文名称：Agalsidase Alfa Concentrated Solution for Infusion

汉语拼音：Ajiatangmei α Zhusheyong Nongrongye

【成份】

活性成份：阿加糖酶 α

阿加糖酶 α 是由人类细胞系通过基因工程技术制得的人类蛋白质 α -半乳糖苷酶A。

辅料包括：一水合磷酸二氢钠、聚山梨酯 20、氯化钠、氢氧化钠

【性状】

无色澄明溶液。

【适应症】

本品用于确诊为法布雷病（ α -半乳糖苷酶 A 缺乏症）患者的长期酶替代治疗。

本品适用于成人、儿童和青少年。尚未确定本品在 0-6 岁儿童中的安全性和有效性。

【规格】

3.5mg（3.5ml）/瓶

【用法用量】

应在对法布雷病或其他遗传代谢疾病患者有管理经验的医师指导下，应用本品进行治疗。

剂量

给药剂量为 0.2 mg/kg 体重，每隔一周（每两周）给药一次，大于 40 分钟静脉滴注。

特殊人群

肝功能受损患者

尚未对肝功能受损患者进行研究。

肾功能受损患者

肾功能受损患者不需要调整剂量。

出现广泛性肾损害（eGFR < 60 mL/min）可能会使肾脏对酶替代疗法的反应受限。透析或肾移植后患者的数据有限，不建议调整剂量。

给药方法

给药前进行药品稀释。

使用带有整体过滤器的静脉输液管，滴注大于 40 分钟。

不要将本品与其他药物通过相同的静脉输液管同时进行静脉滴注。

使用特殊说明、操作及处置

- 计算所需的本品剂量和小瓶数量。
- 用 9mg/mL（0.9%）氯化钠溶液 100ml 稀释所需的本品浓溶液的总容积，用于滴注。由于本品不含任何防腐剂或抑菌剂，因此必须小心，以确保制备的溶液无菌；必须使用无菌技术。一旦稀释，溶液应轻轻混合，不能振摇。
- 由于不含防腐剂，因此建议在稀释后尽快使用。
- 在给药前应该对溶液进行目测检查以观察颗粒物和溶液变色情况。
- 仅限一次性使用。任何未使用的产品或废弃物应按照当地要求进行处理。
- 25°C 条件下，药品使用过程中的化学和物理性质可稳定维持 24 小时。
- 从微生物角度来看，该产品应该即配即用。如果不能立即使用，则必须在控制和经过验证的无菌条件下进行稀释，由使用者负责使用前的贮藏时间和条件，并且在 2-8°C 温度下贮藏通常不超过 24 小时。

【不良反应】

安全性总结

最常见的不良反应是输液相关反应，在临床试验中给予本品治疗的成年患者中，发生率为 13.7%。大多数不良反应的严重程度为轻度至中度。

不良反应列表

下表中列出了临床试验以及上市后自发报告的不良反应。临床试验中使用本品治疗共 344 名患者，其中包括 21 名有终末期肾病史的患者、30 名儿科患者（≤ 18 岁）和 98 名女性患者。信息以不同系统器官分类和频率表示（十分常见≥1/10；常见≥1/100 至 <1/10；偶见≥1/1,000 至 <1/100）。被归类为发生率未知（不能从现有数据中估计）的不良反应来自上市后自发报告。在每个频率分组中，不良反应按严重程度递减顺序呈现。考虑到接受治疗的患者人数，在单个患者中发生的单个事件定义为偶见。一名患者可能会发生几种不良反应。

以下为己识别出的阿加糖酶 α 的不良反应（也可参见【注意事项】）：

| 系统器官分类 | 不良反应 | | | |
|-----------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------|
| | 十分常见 ≥1/10 | 常见 ≥1/100 至 <1/10 | 偶见 ≥1/1,000 至<1/100 | 未知 |
| 代谢及营养类疾病 | 外周水肿 | | | |
| 各类神经系统疾病 | 头痛、头晕、神经性疼痛、震颤、感觉减退、感觉异常 | 味觉障碍、睡眠过度 | 嗅觉异常 | |
| 眼器官疾病 | | 流泪增加 | 角膜反射降低 | |
| 耳及迷路类疾病 | 耳鸣 | 恶化性耳鸣 | | |
| 心脏器官疾病 | 心悸 | 心动过速、房颤 | 快速性心律失常 | 心肌缺血、心力衰竭、室性期外收缩 |
| 血管与淋巴管类疾病 | | 高血压、低血压、潮红 | | |

| | | | | |
|----------------|-------------------|-------------------------------|---------------|--|
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | 呼吸困难、咳嗽、鼻咽炎、咽炎 | 声嘶、咽喉紧缩感、鼻漏 | 血氧饱和度降低、咽分泌增多 | |
| 胃肠系统疾病 | 呕吐、恶心、腹痛、腹泻 | 腹部不适 | | |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | 皮疹 | 荨麻疹、红斑、瘙痒、痤疮、多汗 | 血管神经性水肿、网状青斑 | |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织和骨病 | 关节痛、肢体疼痛、肌痛、背痛 | 肌肉骨骼不适、外周肿胀、关节肿胀 | 沉重感 | |
| 免疫系统疾病 | | 超敏反应 | 速发过敏反应 | |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 胸痛、寒战、发热、疼痛、乏力、疲乏 | 胸闷、恶化性疲乏、发热感、感到寒冷、流感样疾病、不适、难受 | 注射部位皮疹 | |

所选不良反应的描述

在上市后环境中报告的输液相关反应包括心脏事件（参见【注意事项】），如伴有心脏结构受影响的患者中的心律失常（房颤、室性早搏、快速性心律失常）、心肌缺血和心脏衰竭。最常见的输液相关反应为轻度，包括寒战、发热、潮红、头痛、恶心、呼吸困难、震颤和瘙痒。输液相关症状还包括头晕、多汗、低血压、咳嗽、呕吐和疲乏。超敏反应，包括速发过敏反应均有报告。

肾病患者

在有终末期肾病史的患者中报告的不良反应与在一般患者人群中报告的相似。

儿科人群

一般来说，儿科人群（儿童和青少年）中报告的不良反应与成人报告的相似。但是，输液相关反应（发热、呼吸困难、胸痛）和疼痛加重发生更为频繁。

【禁忌】

对本品活性成份或任何辅料发生超敏反应的患者禁用。

【注意事项】

特异质输液相关反应

在临床试验中，使用本品治疗的成年患者中，有 13.7%出现了特异质输液相关反应。在临床试验中，17 名年龄≥7 岁的儿科患者中有 4 名（23.5%）在 4.5 年的治疗期间（平均持续时间约 4 年）出现至少一次输液反应。8 名年龄<7 岁的儿科患者中有 3 名（37.5%）在平均观察时间 4.2 年内出现至少一次输液相关反应。最常见的症状是寒战、头痛、恶心、发热、潮红和疲乏。偶见报告严重的输液反应；报告的症状包括发热、寒战、心动过速、荨麻疹、恶心/呕吐、伴随咽喉缩紧感的血管神经性水肿、喘鸣和肿舌。其他输液相关的症状包括头晕和多汗。对心脏事件的概述表明，输液反应可能与血流动力学压力在已有心脏病临床表现的法布雷患者中会触发心脏事件相关。

输液相关反应一般发生在本品开始治疗后的前 2-4 个月内，后期发作（1 年后）也有报告。这些反应随着时间推移而降低。如果发生轻度或中度急性输液反应，必须立即就医，并采取适当措施。输液可以暂时中断（5 至 10 分钟），直到症状消退，然后可以重新开始输液。轻度和一过性的反应可能不需要医学治疗或停止输液。另外，对于需要对症治疗的患者，在输液前 1 至 24 小时口服或静脉内使用抗组胺药和/或糖皮质激素进行预处理，可以防止后续输液反应。

超敏反应

有超敏反应的报告。如果发生重度超敏反应或速发过敏反应，应立即停用本品，并给予相应的治疗。根据当地的医学标准管理超敏反应或速发过敏反应并给予必要的治疗。

抗蛋白抗体

与所有蛋白类药物一样，患者可能会产生针对该蛋白的抗体。在用本品治疗的男性患者中，约 24%的男性患者可观察到低滴度 IgG 抗体应答。根据有限的的数据，这个百分比在男性儿科人群中较低（7%）。在大约 3-12 个月的治疗后出现这些 IgG 抗体。经过 12 至 54 个月的治疗后，17%的接受本品治疗的患者仍然为抗体阳性，然而 7%的患者中的 IgG 抗体随着时间的推移而消失，这是出现免疫耐受的证据。其余 76%的患者在整个治疗过程中呈抗体阴性。在年龄>7 岁的儿科患者中，

1/16 例男性患者在研究期间的 IgG 抗阿加糖酶 α 抗体呈阳性。未发现该患者的不良事件发生率增加。在年龄 < 7 岁的儿科患者中，0/7 例男性患者检测到 IgG 抗阿加糖酶 α 抗体阳性。在临床试验中，在极少数患者中报告了与速发过敏反应无关的临界性 IgE 抗体阳性。

肾功能受损患者

广泛性肾损害可能会使肾脏对酶替代治疗的反应受限，可能是由于基础的不可逆转的病理变化导致。在这种情况下，肾功能丧失仍然保持在疾病自然进展的预期范围内。

钠

本药物每小瓶含有 14.2 mg 钠，相当于世界卫生组织建议成人每日最大摄入量（2 g 钠）的 0.7%。

对驾驶和操作机械能力的影响

本品对驾驶和操作机械的能力没有影响或影响可忽略不计。

【孕妇及哺乳妇女用药】

妊娠期

妊娠期暴露于本品的数据非常有限。在给孕妇开处方时应谨慎。

哺乳期

目前尚不清楚本品是否会经人乳分泌。在为哺乳女性开处方时应谨慎。

【儿童用药】

尚未确定本品在 0-6 岁儿童中的安全性和有效性。根据目前可用的数据，不能给出有关剂量的建议。

在儿科（7-18 岁）患者中开展的临床研究中，本品给药剂量为 0.2mg/kg，每隔一周（每两周）给药一次，没有出现非预期的安全性问题（参见【临床试验】儿科人群）。

【老年用药】

尚未进行对 65 岁以上患者的研究，目前尚无这些患者中的推荐剂量方案，因为安全性和有效性尚未确定。

【药物相互作用】

因为氯喹、胺碘酮、对苯氧酚或庆大霉素可抑制细胞内 α -半乳糖苷酶活性，所以本品不应与以上药物联合给药。

因为 α -半乳糖苷酶 A 是一种酶，因此不太可能发生细胞色素 P450 介导的药物-药物相互作用。在临床研究中，大多数患者中同时给予神经性疼痛药物（如卡马西平、苯妥英和加巴喷丁），没有任何相互作用的迹象。

【药物过量】

在临床试验中，每周使用高达 0.4 mg/kg 的剂量，未发现其安全性与推荐剂量 0.2 mg/kg 每两周一次的差异。

【临床试验】

通过两项随机、双盲、安慰剂对照研究和开放式扩展性研究，评估本品的安全性和有效性。基于临床和生化证据，共有 40 例被诊断为法布雷病的患者入选研究。患者接受 0.2 mg/kg 本品的推荐剂量。25 名患者完成了第一项研究，并进入扩展研究。经过 6 个月的治疗后，通过简明疼痛量表（经验证的疼痛测量量表）测定，与安慰剂相比，接受本品治疗的患者疼痛显著减轻（ $p=0.021$ ）。这与使用慢性神经痛治疗药物和服用止痛药天数的显著减少有关。在后续的研究中，在 7 岁以上的男性儿科患者中，与治疗前基线相比，本品治疗 9 个月和 12 个月后观察到疼痛减轻。9 例患者（7-18 岁患者）在本品治疗 4 年期间疼痛持续减轻。

通过经验证的问卷测定，发现本品治疗 12-18 个月可以改善生活质量（QoL）。

治疗 6 个月后，与安慰剂治疗组患者的肾功能下降相比，本品治疗可稳定肾功能。与安慰剂组相比，本品治疗的患者中，肾活检组织标本显示正常肾小球比例显著增加，而系膜增宽的肾小球比例显著下降。在 12 至 18 个月的维持治疗后，本品可改善肾功能，表现为使用菊粉测量的肾小球滤过率改善 8.7 ± 3.7 ml/min（ p 值 = 0.030）。长期疗法（48-54 个月）可使正常基线 GFR（ ≥ 90 mL/min/1.73m²）和轻度至中度肾功能不全（GFR 60 至 < 90 mL/min/1.73m²）的男性患者的 GFR 稳定，以及在伴随更严重肾功能不全的男性法布雷患者（GFR 30 至 < 60 mL/min/1.73 m²）中减缓肾功能减退速度和进展到终末期肾病的速度。

在第二项研究中，15名左心室肥大患者完成了6个月的安慰剂对照研究，并进入扩展性研究。通过磁共振成像（MRI）进行测量，在对照研究中，本品治疗导致左心室质量减少11.5g，而接受安慰剂的患者中，左心室质量增加21.8g。此外，在包括25名患者的第一项研究中，本品在12至18个月的维持治疗后显著降低了心脏重量（ $p < 0.001$ ）。本品还与心肌收缩力改善、平均QRS持续时间减少和超声心动图中室间隔厚度降低相关。研究中的两名右束支传导阻滞患者在本品治疗后恢复正常。后续的开放式研究表明，在24至36个月的本品治疗期间，男性和女性法布雷患者的超声心动图显示左心室质量相对基线显著降低。在24至36个月的本品治疗期间，通过超声心动图观察到的男性和女性法布雷患者的左心室质量减少与基线时有重度心力衰竭或心绞痛症状的法布雷患者中，使用NYHA和CCS测量的有意义的症状改善相关。

与安慰剂相比，本品治疗也减少Gb₃的蓄积。在治疗的前6个月之后，在血浆、尿沉渣、肝脏、肾脏和心脏活检样本中观察到平均约为20-50%的降低。为期12至18个月的治疗后，血浆和尿沉渣中观察到50-80%的减少。代谢效应也与临床上有意义的体重增加、出汗增加和精力增加有关。与本品的临床效果一致，用酶治疗减少许多细胞类型，包括肾小球和肾小管上皮细胞、肾毛细血管内皮细胞（未检查心脏和真皮毛细血管内皮细胞）和心肌细胞中Gb₃的蓄积。在男性儿科法布雷患者中，在6个月的0.2 mg/kg本品治疗后，血浆Gb₃降低40-50%，在11名患者中，共4年的治疗后这种降低仍可持续。

儿科人群

对于年龄≥7岁的男性儿科法布雷患者，超滤可能是疾病中肾脏受累的最早表现。在开始本品治疗的前6个月内，观察到超常的eGFR减少。在用阿加糖酶α 0.2 mg/kg 每隔一周治疗一年后，该亚组的异常高eGFR从 143.4 ± 6.8 降至 121.3 ± 5.6 mL/min/1.73m²，并且这些eGFR在4年的0.2 mg/kg本品治疗期间稳定在正常范围内，非超滤eGFRs也是如此。

对于年龄≥7岁的男性儿科患者，基线时心率变异异常，在15名男孩中接受6个月的本品治疗后有所改善，并且对9名男孩进行的开放式长期扩展性研究中，在6.5年的0.2 mg/kg本品治疗期间持续改善。在9名基线期与身高2.7相关的左心室

质量 (LVMI) 指数处于儿童正常范围内 (男孩中 < 39 g/m^{2.7}) 的男孩中, 在整个 6.5 年的治疗期间, LVMI 保持稳定在低于左心室肥大 (LVH) 阈值的水平。在第二项研究中, 对于年龄 ≥ 7 岁的 14 名患者, 关于心率变异的结果与既往的研究结果一致。在这项研究中, 只有一名患者在基线时有 LVH, 并且随着时间的推移保持稳定。

对于 0 至 7 岁的患者, 有限的证据表明没有特定的安全性问题。

免疫原性

尚未显示阿加糖酶 α 的抗体与安全性 (例如输液反应) 或有效性的任何临床上显著影响有关。

【药理毒理】

药理作用

法布雷病是一种由于溶酶体酶 α -半乳糖苷酶 A 活性缺乏而引起的鞘糖脂贮积障碍, 导致该酶的鞘糖脂底物三己糖酰基鞘脂醇【Gb₃或 GL-3, 也称为神经酰胺三己糖苷 (CTH)】的蓄积。阿加糖酶 α 可催化水解 Gb₃, 剪切末端半乳糖残基, 减少内皮细胞、实质细胞等多种细胞中 Gb₃ 的蓄积。阿加糖酶 α 可影响靶细胞表面甘露糖-6-磷酸受体的摄取。

毒理研究

遗传毒性

尚未开展阿加糖酶 α 的遗传毒性研究。

生殖毒性

大鼠静脉注射阿加糖酶 α 1.0mg/kg (为临床剂量的 5 倍), 对雌雄大鼠的生育力及早期胚胎发育未见影响。兔在器官形成期静脉注射阿加糖酶 α 1.0mg/kg (为临床剂量的 5 倍), 对胚胎-胎仔发育未见影响。

致癌性

尚未开展阿加糖酶 α 的致癌性研究。

【药代动力学】

成年男性患者接受每 kg 体重 0.007-0.2 mg 酶, 单次给药, 20-40 分钟静脉滴注, 女性患者接受每 kg 体重 0.2 mg 酶, 40 分钟静脉滴注。药代动力学性质基本上

不受酶剂量的影响。在 0.2 mg/kg 单次静脉滴注之后，阿加糖酶 α 在循环中具有双相分布和消除特征。男性和女性患者的药代动力学参数无显著差异。男性的消除半衰期为 108 ± 17 分钟，女性为 89 ± 28 分钟，男性和女性分布容积约为体重的 17%。男性和女性中，体重标准化后的清除率分别为 2.66 和 2.10 ml/min/kg。基于阿加糖酶 α 在男性和女性中的药代动力学性质相似，预期主要组织和器官中的组织分布在男性和女性患者中也具有可比性。

在为期 6 个月的本品治疗后，28 名男性患者中的 12 例表现出药代动力学改变，包括清除率明显增加。这些变化与产生针对阿加糖酶 α 的低滴度抗体相关，但在参加研究的患者中未观察到对安全性或有效性的临床显著的影响。

根据对法布雷男性患者的给药前后的肝活检的分析，估计组织半衰期超过 24 小时，估计肝对该酶的摄取量为给药剂量的 10%。

阿加糖酶 α 是一种蛋白质。预计不会与蛋白结合。预计其代谢降解将遵循其他蛋白质的降解途径，如肽水解。阿加糖酶 α 不太可能发生药物-药物相互作用。

肾功能受损患者

由于药代动力学参数不会因肾功能受损而改变，所以阿加糖酶 α 的肾脏消除被认为是次要清除途径。

肝功能受损患者

由于预期代谢通过肽水解发生，因此预计肝功能受损不会临床显著地影响阿加糖酶 α 的药代动力学。

儿科人群

在 7-18 岁的儿童中，以 0.2 mg/kg 剂量给予本品，从血液循环中的清除比在成人中更快。儿童（7-11 岁）、青少年（12-18 岁）和成人的平均清除率分别为 4.2 ml/min/kg、3.1 ml/min/kg 和 2.3 ml/min/kg。药效学数据表明，给予 0.2 mg/kg 本品治疗，血浆 Gb₃ 的降低在青少年和儿童中被认为是相当的。

【贮藏】

于 2°C-8°C 保存和运输。

【包装】

直接接触包材：中硼硅玻璃管制注射剂瓶、氟树脂涂层丁基胶塞。

包装规格：每瓶 3.5mL，每盒 1 瓶；每瓶 3.5mL，每盒 4 瓶；每瓶 3.5mL，每盒 10 瓶。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

进口药品注册标准：JX20200106

【批准文号】

进口药品注册证号：国药准字 SJ20200021

【药品上市许可持有人】

名称：Shire Human Genetic Therapies AB

注册地址：Vasagatan 7, 111 20 Stockholm, Sweden

【生产企业】

名称：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG

生产地址：Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany

【包装厂企业】

名称：DHL Supply Chain (Netherlands) B.V.

包装厂地址：Bijsterhuizen 11-27, 6546 AR Nijmegen, The Netherlands;

Bijsterhuizen 3142, 6604 LV Wijchen, The Netherlands

【国内联系机构】

公司名称：武田（中国）国际贸易有限公司

联系地址：中国（上海）自由贸易试验区海阳西路 555 号/东育路 588 号第 36 层

邮编：200126

联系电话：400-069-0980

传真：021-68279998

网址: takeda.com.cn