

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**06.04.2017 № 373**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**UA/15890/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**03.02.2021 № 171**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**РЕПЛАГАЛ**  
**(REPLAGAL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* agalsidase alfa;

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.***

Хвороба Фабрі – це порушення зберігання глікосфінголіпідів, викликане недостатньою активністю лізосомального ферменту  $\alpha$ -галактозидази А, що призводить до накопичення глоботріаосилкераміду (Gb3, або GL-3, також відомий як тригексозид кераміду (СТР)), глікосфінголіпідний субстрат 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 глікозилування, що може впливати на захоплення рецепторами манозо-6-фосфату на поверхні цільових 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 подвійних сліпих плацебо контрольованих дослідженнях та відкритих розширених дослідженнях за участю загалом 40 пацієнтів із діагнозом хвороби 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 болі порівняно із групою

*Список*

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 ( $\geq 90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та із порушеннями функції нирок від слабого до помірного ступеня (GFR від 60 до  $< 90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), 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 м<sup>2</sup>).

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 Gb3 у плазмі знижувалось 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  $\geq 7$  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

*Олесь*

тиждень аномально високі значення eGFR знижуються з  $143,4 \pm 6,8$  до  $121,3 \pm 5,6$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. 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  $\geq 7$  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  $\geq 7$  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.

Для 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 групою, 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 на агалсидазу альфа не супроводжується клінічно значущим впливом на безпеку (наприклад, реакції на інфузію) або ефективність.

*Фармакокінетика*

Дорослим пацієнтам чоловічої статі вводили одиничні 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 одноразової внутрішньовенної дози 0,2 мг/кг агалсидаза альфа має двофазний профіль розподілення та виведення із кровотоку. У пацієнтів чоловічої і жіночої статі фармакокінетичні параметри відрізняються незначно. Напівперіод виведення у чоловіків становив  $108 \pm 17$  хвилин порівняно із  $89 \pm 28$  хвилин у жінок, а об'єм розподілення – близько 17 % маси тіла для пацієнтів обох статей. Кліренс, нормалізований за масою тіла, становив 2,66 та 2,10 мл/хв/кг для чоловіків і жінок відповідно. З огляду подібності фармакокінетичних властивостей агалсидази альфа у чоловіків і жінок, можна очікувати також подібності розподілення у тканинах та органах для 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 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 малоімовірна 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, малоімовірно, 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  $G_b$  у підлітків та молодших дітей є більш-менш порівняним (див. розділ «Фармакодинаміка»).

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Тривала ензимна замісна терапія пацієнтів із підтвердженим діагнозом хвороби Фабрі (дефіцит  $\alpha$ -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  $\alpha$ -галактозидази.

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

#### ***Особливості застосування.***

##### *Реакції підвищеної чутливості, що пов'язані з інфузією*

У 13,7 % дорослих пацієнтів, які отримували Реплагал у клінічних випробуваннях, виникали реакції підвищеної чутливості, пов'язані з інфузією. Чотири із 17 (23,5 %) педіатричних пацієнтів віком  $\geq 7$  років, що були включені до клінічних досліджень, мали щонайменше одну реакцію на інфузію за період 4,5 року лікування (середня тривалість приблизно 4 роки). Три з 8 (37,5 %) педіатричні пацієнти віком  $< 7$  років мали щонайменше одну реакцію на інфузію за середній час спостереження 4,2 роки. 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

*ОССУ*



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 оральна 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 12-34 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 анти-агалсідази альфа антитіла був позитивним. У цих пацієнтів не встановлено збільшення випадків побічних явищ. Серед педіатричних пацієнтів віком < 7 років у жодного із 7 пацієнтів чоловічої статі був позитивним тест на IgG антиагалсідази альфа антитіла. 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 12,25 мг натрію на флакон. 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 шурів не встановлено впливу на фертильність.

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

Реплагал не проявляє 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. 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.
3. Оскільки консервант відсутній, після розведення рекомендується якнайшвидше розпочинати введення.
4. Перед уведенням розчин слід перевірити на присутність сторонніх часток та знебарвлення.
5. 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.

#### *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 із діалізом або після трансплантації нирки доступна лише обмежена інформація, коригування дози не рекомендується.

#### *Діти.*

Препарат застосовують у педіатричній практиці.

#### *Передозування.*

Про випадки передозування не повідомлялося.

#### *Побічні реакції.*

Найпоширенішими встановленими побічними реакціями були реакції, пов'язані з інфузією, що виникали у 13,7% дорослих пацієнтів у клінічних випробуваннях. Більшість небажаних ефектів були слабкими до помірних. Про побічні реакції повідомлялося у 177 пацієнтів, які брали участь у клінічних випробуваннях, включаючи 21 пацієнта із анамнезом термінальної стадії ниркової хвороби, 24 педіатричних пацієнтів (віком від 7 до 17 років) та 17 пацієнтів жіночої статі, а також відомо із постмаркетингових спонтанних повідомлень. Інформацію представлено за класами систем органів та частотою (найпоширеніші ≥ 1/10; поширені ≥ 1/100 до < 1/10; не поширені ≥ 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 непоширене, враховуючи

*Ожасу*

кількість пролікованих пацієнтів. У одного пацієнта могли виникати декілька побічних реакцій.

*З боку імунної системи:* нечасто – анафілактична реакція, реакції гіперчутливості.

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

*З боку серцевої системи:* часто – тахікардія, пришвиджене серцебиття; невідомо – серцева аритмія (фібриляція передсердя, шлуночкові екстрасистоли, тахіаритмія), ішемія, серцева недостатність.

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

*З боку травної системи:* дуже часто – нудота; часто – діарея, блювання, черевний біль/дискомфорт.

*З боку шкіри та підшкірної тканини:* часто – акне, еритема, свербіж, висип, сітчаста мармуровість; нечасто – ангіоневротичний набряк, кропив'янка; невідомо – гіпергідроз.

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

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

*З боку дихальної системи:* часто – кашель, хрипкість, закладене горло, задишка, назофарингіт, фарингіт, підсилені виділення з горла, ринорея; нечасто – зменшення насичення киснем.

*Порушення слуху:* часто – шум у вухах, сильний шум у вухах.

*Порушення зору:* часто – знижений рефлекс рогівки, підвищене сльозовиділення.

*Порушення метаболізму та травлення:* часто – периферичний набряк.

#### Опис окремих побічних реакцій

Реакції, пов'язані з інфузією, про які повідомляли при постмаркетингових спостереженнях 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. Найпоширеніші реакції, обумовлені інфузією, були слабкими та включали лихоманку, гіпертермію, припливи, головний біль, нудоту, задишку, тремор та кропив'янку. 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 в цілому, подібні таким у дорослій популяції пацієнтів. Однак частіше виникали реакції, пов'язані з інфузією (гіпертермія, задишка, біль у грудях) та підсилення болю.

#### **Термін придатності.** 2 роки.

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

#### **Умови зберігання.**

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

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 годин при температурі від 2 до 8 °С.

**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.**

Шайер Фармасьютікалз Ірландія Лімітед.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Блок 2/3 Мізіен Плаза, 50-58 Беггот Стріт Лоуер, Дублін 2, D02 Y754, Ірландія

**Дата останнього перегляду.**

**03.02.2021**

*Текст узгоджено  
Шульман Г. В. ОШУ*