

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Replagal 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg agalzydazy alfa*.
Fiolka zawierająca 3,5 ml koncentratu zawiera 3,5 mg agalzydazy alfa.

* agalzydaza alfa jest ludzkim białkiem α -galaktozydazą A wytwarzaną techniką inżynierii genetycznej w hodowli komórek ludzkich.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 14,2 mg sodu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Przezroczysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Replagal jest wskazany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór α -galaktozydazy A).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Replagal powinien prowadzić lekarz z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi.

Dawkowanie

Replagal jest podawany w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień, w infuzji dożylniej trwającej około 40 minut.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat i obecnie nie można ustalić sposobu dawkowania u tych pacjentów, gdyż nie zbadano bezpieczeństwa i skuteczności leku w tych grupach chorych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Obecność rozległego uszkodzenia nerek (eGFR <60 ml/min.) może ograniczać odpowiedź nerek na enzymatyczną terapię zastępczą. Dostępne dane dotyczące dializowanych pacjentów lub pacjentów po transplantacji nerek są ograniczone. Nie zaleca się modyfikacji dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Replagal u dzieci w wieku od 0 do 6 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Podczas badań klinicznych prowadzonych u dzieci (w wieku 7-18 lat), które otrzymywały produkt leczniczy Replagal w dawce 0,2 mg/kg mc., nie wystąpiły nieoczekiwane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podawać roztwór do infuzji przez 40 minut, używając dostępu dożylnego z filtrem.

Nie podawać produktu Replagal jednocześnie z innymi lekami przez ten sam dostęp dożylny.

W przypadku pacjentów, którzy dobrze tolerują infuzje, można rozważyć podawanie infuzji produktu Replagal w warunkach domowych oraz podawanie przez pacjenta w obecności odpowiedzialnej osoby dorosłej lub przez opiekuna pacjenta (samodzielne podawanie). Decyzja o zmianie na podawanie infuzji w warunkach domowych i (lub) samodzielnym podawaniu powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego po dokonaniu oceny i przekazaniu zaleceń.

Przed rozpoczęciem samodzielnego podawania, lekarz prowadzący i (lub) pielęgniarka powinni zapewnić pacjentowi i (lub) opiekunowi odpowiednie szkolenie. Dawka i szybkość podawanej w warunkach domowych infuzji powinny pozostać stałe i nie należy ich zmieniać bez nadzoru pracownika opieki zdrowotnej. Samodzielne podawanie powinno być ściśle monitorowane przez lekarza prowadzącego.

Każdy pacjent, u którego wystąpią działania niepożądane podczas podawania infuzji w warunkach domowych lub samodzielnego podawania, musi natychmiast przerwać infuzję i zwrócić się o pomoc do fachowego personelu medycznego. Kolejne infuzje mogą wymagać wykonania w warunkach szpitalnych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje idiosynkratyczne związane z podaniem infuzji

U 13,7 % dorosłych pacjentów leczonych produktem Replagal podczas badań klinicznych występowały objawy nadwrażliwości typu alergicznego związane z podaniem infuzji. U czterech z 17 (23,5 %) pacjentów pediatrycznych w wieku ≥ 7 lat włączonych do badań klinicznych wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z podaniem infuzji w trakcie okresu leczenia obejmującego

4,5 roku (średni czas trwania leczenia wynosi około 4 lat). U trzech z 8 (37,5 %) pacjentów pediatrycznych w wieku <7 lat wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z podaniem infuzji w trakcie średniego okresu obserwacji wynoszącego 4,2 roku. Najczęstszymi objawami były dreszcze, ból głowy, nudności, gorączka, zaczerwienienie twarzy i zmęczenie. Ciężkie reakcje związane z podaniem infuzji występowały niezbyt często: zgłaszano objawy takie jak gorączka, dreszcze, częstoskurcz, wysypka, nudności/wymioty, obrzęk naczynioruchowy z uczuciem ucisku w gardle, świst oddechowy i opuchnięcie języka. Inne objawy związane z podaniem infuzji mogą obejmować zawroty głowy i nadmierne pocenie się. Przegląd zdarzeń sercowych wykazał, że reakcje związane z podaniem infuzji mogą być powiązane ze stresem hemodynamicznym uruchamiającym zdarzenia sercowe u pacjentów z istniejącymi wcześniej sercowymi objawami choroby Fabry'ego.

Początek występowania objawów związanych z podaniem infuzji miał miejsce najczęściej 2-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia produktem Replagal, jednak sporadycznie zgłaszano również późniejszy początek występowania objawów (po roku). Objawy zmniejszały się wraz z upływem czasu. Jeśli wystąpią łagodne lub umiarkowane odczyny w trakcie podawania infuzji, należy natychmiast podać odpowiednie postępowanie. Infuzję można chwilowo przerwać (5 do 10 minut) aż do ustąpienia objawów, po czym można ją wznowić. Łagodne i przemijające objawy mogą nie wymagać leczenia lub przerwania infuzji. Ponadto podanie doustnie lub dożylnie przed rozpoczęciem podawania produktu Replagal środków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów na 1 – 24 godziny przed infuzją może zapobiec wystąpieniu objawów w przypadkach, w których konieczne było leczenie objawowe.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości lub anafilaktyczne, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Replagal i podjąć odpowiednie leczenie. Należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych leczenia w nagłych przypadkach.

Przeciwciała przeciwko białku

Podobnie jak w przypadkach innych produktów leczniczych zawierających białko, u pacjentów mogą pojawić się przeciwciała przeciwko białkom. U około 24 % mężczyzn leczonych produktem Replagal zaobserwowano niskie miano powstających przeciwciał IgG. Na podstawie ograniczonych danych stwierdzono, że ten odsetek jest mniejszy (7 %) w populacji dzieci i młodzieży płci męskiej. Przeciwciała IgG powstały po około 3-12 miesiącach leczenia. Po 12 miesiącach do 54 miesięcy leczenia produktem Replagal u 17 % pacjentów nadal wykrywano przeciwciała. Natomiast u 7 % pacjentów, u których wykryto przeciwciała wykazano wytworzenie się tolerancji immunologicznej, na podstawie zniknięcia mian przeciwciał IgG w czasie leczenia. U pozostałych 76 % pacjentów nie wykrywano przeciwciał przez cały okres leczenia. U pacjentów pediatrycznych w wieku > 7 lat u 1 na 16 pacjentów płci męskiej w trakcie trwania badania stwierdzono obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko agalzydazie alfa. W przypadku tego pacjenta nie wykryto nasilenia działań niepożądanych. U pacjentów pediatrycznych w wieku < 7 lat u 0 na 7 pacjentów płci męskiej stwierdzono obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko agalzydazie alfa. W trakcie badań klinicznych u bardzo ograniczonej liczby pacjentów zgłaszano wyniki dodatnie dotyczące obecności przeciwciał IgE, niezwiązanej z reakcją anafilaktyczną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W przypadku ciężkiego uszkodzenia nerek odpowiedź nerek na enzymatyczną terapię zastępczą może być ograniczona, prawdopodobnie w wyniku nieodwracalnych zmian patologicznych w nerkach. W takich wypadkach zaburzenie czynności nerek utrzymuje się w przewidywanych granicach naturalnej progresji choroby.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 14,2 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Replagal nie może być stosowany z chlorochiną, amiodaronem, benzochiną lub gentamycyną, gdyż substancje te potencjalnie hamują aktywność wewnątrzkomórkowej α -galaktozydazy.

Alfa-galaktozydaza A, będąc sama enzymem, najprawdopodobniej nie będzie wchodzić w interakcje poprzez układ enzymatyczny cytochromu P450. W badaniach klinicznych leków przeciw bólowi neuropatycznym (takich jak karbamazepina, fenytoina, gabapentyna) podawanych jednocześnie z α -galaktozydazą A nie zaobserwowano objawów interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Replagal w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój zarodka i (lub) płodu narażonego na działanie produktu podczas organogenezy (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania tego produktu leczniczego kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Replagal przenika do mleka ludzkiego. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Nie obserwowano żadnego wpływu na płodność samców podczas badań reprodukcji prowadzonych na szczurach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Replagal nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej odnotowywane działania niepożądane wiązały się z odczynami po infuzji, które występowały u 13,7 % dorosłych pacjentów leczonych produktem Replagal podczas badań klinicznych. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane, zaobserwowane u 344 pacjentów leczonych produktem Replagal w badaniach klinicznych, w tym 21 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w wywiadzie, 30 pacjentów pediatrycznych (<18 lat) i 17 pacjentek oraz spontaniczne zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Informacje przedstawiono za pomocą klasyfikacji według układów i narządów oraz częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). Działania niepożądane umieszczone w kategorii o częstości „częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)” pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Występowanie zdarzenia u pojedynczego pacjenta jest określone jako niezbyt częste z punktu

widzenia liczby leczonych pacjentów. U każdego pacjenta może wystąpić kilka działań niepożądanych.

Stwierdzono następujące działania niepożądane po podaniu agalzydazy alfa:

Tabela 1				
Klasyfikacja według układów i narządów	Działanie niepożądane			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	obrzęki obwodowe			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy, ból neuropatyczny, drżenie, niedoczulica, parestezje	zaburzenia smaku, hipersomnia	omamy węchowe	
Zaburzenia oka		wzmożone łzawienie	pogorszony odruch rogówki	
Zaburzenia ucha i błędnika	szumy uszne	nasilone szumy uszne		
Zaburzenia serca	kołatanie serca	tachykardia, migotanie przedsionków	tachyarytmia	choroba niedokrwienności serca, niewydolność serca, skurcze komorowe dodatkowe
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, niedociśnienie, zaczerwienienie twarzy		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła	chrypka, zespół cieśni gardłowej, wyciek wodnisty z nosa	zmniejszone nasycenie tlenem, nasiloną wydzielina w gardle	
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, nudności, ból brzucha, biegunka	uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	pokrzywka, rumień, świąd, trądzik, nadmierne pocenie się	obrzęk naczynioruchowy, sinica marmurkowata	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	ból stawów, ból kończyn, ból mięśni, ból pleców	uczucie dyskomfortu w obrębie mięśni i kości, obrzęk obwodowy, obrzęki stawów	uczucie ciężkości	
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna	

Tabela 1				
Klasyfikacja według układów i narządów	Działanie niepożądane			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka, ból, astenia, zmęczenie	uczucie ucisku w klatce piersiowej, nasilenie zmęczenia, uczucie gorąca, uczucie zimna, objawy grypopodobne, dyskomfort, złe samopoczucie	wysypka w miejscu podania	

Patrz również punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z podaniem infuzji zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz również punkt 4.4) mogą obejmować zdarzenia dotyczące serca, takie jak arytmie serca (migotanie przedsionków, dodatkowe komorowe skurcze serca, tachyarytmia), choroba niedokrwienna serca i niewydolność krążenia u pacjentów z chorobą Fabry'ego obejmującą struktury serca. Najczęściej występujące działania niepożądane związane z infuzją były łagodne i obejmowały dreszcze, gorączkę, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, nudności, duszności, drżenie i świąd. Objawy związane z infuzją mogą również obejmować zawroty głowy, nadmierne pocenie się, niedociśnienie, kaszel, wymioty i zmęczenie. Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne.

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane obserwowane w populacji pediatrycznej (dzieci i młodzież) były zasadniczo podobne do działań niepożądanych obserwowanych u dorosłych. Jednak częściej występowały reakcje związane z podaniem infuzji (gorączka, duszność, ból w klatce piersiowej) i nasilenie bólu.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z chorobami nerek

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w wywiadzie były podobne do tych zgłaszanych w ogólnej populacji pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 0,4 mg/kg mc. podawane raz w tygodniu. Ich profil bezpieczeństwa nie różnił się od profilu bezpieczeństwa zalecanej dawki 0,2 mg/kg mc. podawanej co dwa tygodnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm – Enzymy.
Kod ATC: A16AB03

Mechanizm działania

Choroba Fabry'ego jest zaburzeniem polegającym na spichrzeniu glikosfingolipidów, spowodowanym niedoborem aktywności enzymu lizosomalnego α -galaktozydazy A, co prowadzi do kumulacji globotriaosyloceramidu (oznaczonego symbolem Gb3 lub GL-3, zwanego również triheksozydem ceramidu (CTH)), substratu glikosfingolipidowego dla α -galaktozydazy A. Agalzydaza alfa katalizuje hydrolizę Gb3, odszczepiając końcową resztę galaktozy od cząsteczki. Leczenie enzymem spowodowało zmniejszenie gromadzenia się Gb3 w wielu typach komórek, w tym w komórkach śródbłonna i śródmiąższowych. Agalzydaza alfa została wytworzona w hodowli komórek ludzkich, aby zapewnić profil glikozylacji u ludzi, który wpływa na wychwytywanie przez receptory fosforanu-6-mannozy na powierzchni komórek docelowych. W badaniach rejestracyjnych stosowano dawkę 0,2 mg/kg mc. w infuzji dożylniej przez 40 minut. Tę dawkę dobrano w celu uzyskania czasowego wysycenia internalizacji agalzydazy alfa w receptorach mannozo-6-fosforanu w hepatocytach oraz zapewnienia dystrybucji enzymu do tkanek innych ważnych narządów. Dane kliniczne wskazują, że do spowodowania odpowiedzi farmakodynamicznej jest konieczna dawka co najmniej 0,1 mg/kg mc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Replagal oceniano w dwóch badaniach randomizowanych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, oraz w otwartym badaniu dodatkowym. Ogółem do badań zakwalifikowano (na podstawie danych klinicznych i biochemicznych) czterdziestu pacjentów z rozpoznaniem choroby Fabry'ego. Pacjenci otrzymywali zalecaną dawkę produktu Replagal 0,2 mg/kg mc. Dwudziestu pięciu pacjentów zakończyło pierwszy etap badań i wzięło udział w badaniu dodatkowym. Po 6 miesiącach leczenia ból mierzony za pomocą zwalidowanej skali pomiaru bólu (ang. *Brief Pain Inventory*) zmniejszył się znacząco u pacjentów leczonych produktem Replagal w porównaniu do grupy przyjmującej placebo ($p=0,021$). Wiązało się to ze znaczącym zmniejszeniem ilości leków przeciwbólowych stosowanych w przewlekłym bólu neuropatycznym i liczbą dni, w których leczono ból.

W kolejnych badaniach z udziałem dzieci i młodzieży płci męskiej powyżej 7 lat obserwowano zmniejszenie bólu po 9 i 12 miesiącach leczenia lekiem Replagal, w porównaniu do pomiaru wyjściowego odnotowanego przed rozpoczęciem leczenia. Takie zmniejszenie bólu utrzymywało się przez 4 lata leczenia lekiem Replagal u 9 pacjentów (u pacjentów 7 – 18 lat).

Leczenie produktem Replagal trwające od 12 do 18 miesięcy powodowało poprawę jakości życia (QoL), mierzoną za pomocą zwalidowanych instrumentów.

Po 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Replagal ustabilizowała się czynność nerek w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo, u których czynność nerek pogorszyła się. Biopsja nerek pacjentów leczonych produktem Replagal ujawniła znaczące zwiększenie frakcji prawidłowych kłębuszków nerkowych i znaczące zmniejszenie frakcji kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangialnym, czego nie stwierdzono w biopsji pacjentów otrzymujących placebo. Po

12 – 18 miesiącach leczenia podtrzymującego produktem Replagal poprawiła się czynność nerek, którą mierzono na podstawie współczynnika filtracji kłębuszkowej inuliny o $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p=0,030$). Leczenie trwające dłużej (48-54 miesięcy) powodowało stabilizację GFR u pacjentów płci męskiej z prawidłowym wynikiem wyjściowym GFR (≥ 90 ml/min/1,73 m²) i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR od 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) oraz spowolnienie pogorszenia czynności nerek i progresji do wystąpienia schyłkowej choroby nerek u pacjentów płci męskiej z chorobą Fabry'ego, z cięższymi zaburzeniami czynności nerek (GFR od 30 do < 60 ml/min/1,73 m²).

W drugim badaniu, piętnastu pacjentów z powiększoną lewą komorą serca zakończyło udział w 6-miesięcznym badaniu kontrolowanym placebo i w otwartym poszerzonym badaniu. W badaniu kontrolowanym leczenie produktem Replagal spowodowało zmniejszenie masy lewej komory o 11,5 g (pomiar za pomocą rezonansu magnetycznego - MRI), podczas gdy u pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono zwiększenie masy lewej komory serca o 21,8 g. Poza tym, w pierwszym badaniu obejmującym 25 pacjentów, produkt Replagal wpłynął na znaczące zmniejszenie masy serca po 12-18 miesiącach leczenia podtrzymującego ($p<0,001$). Stosowanie produktu Replagal wiązało się również z poprawą kurczliwości mięśnia sercowego, zmniejszeniem średniego okresu trwania zespołu QRS i jednoczesnym zmniejszeniem grubości przegrody serca w badaniu echokardiograficznym. W przeprowadzonych badaniach, u dwóch pacjentów z blokiem prawej odnogi pęczka Hisa po leczeniu produktem Replagal nastąpiła normalizacja czynności serca. Następnie w otwartych badaniach klinicznych, za pomocą badania echokardiograficznego wykazano znaczące zmniejszenie (w stosunku do pomiaru wyjściowego) masy lewej komory serca u pacjentów płci męskiej jak i żeńskiej, z chorobą Fabry'ego leczonych produktem Replagal przez 24 do 36 miesięcy. Zmniejszeniu masy lewej komory (obserwowanemu podczas badania echokardiograficznego u pacjentów płci męskiej i żeńskiej z chorobą Fabry'ego, leczonych produktem Replagal przez 24 do 36 miesięcy) towarzyszyła istotna poprawa objawów wg klasyfikacji NYHA i CCS, u pacjentów z chorobą Fabry'ego z ciężką niewydolnością serca lub objawami dławicy w badaniu wyjściowym.

W porównaniu do placebo, leczenie produktem Replagal zmniejszyło również odkładanie Gb3. Po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano zmniejszenie stężenia Gb3 (średnio o około 20-50 %) w surowicy, osadzie z moczu, w tkankach wątroby, nerek i serca pobranych w biopsji. Po 12-18 miesiącach leczenia zaobserwowano zmniejszenie o 50-80 % stężenia Gb3 w surowicy i osadzie z moczu. Efekty metaboliczne były także związane z klinicznie istotnym zwiększeniem masy ciała, zwiększoną potliwością i zwiększeniem energii. Zgodnie z skutecznością kliniczną produktu Replagal, stosowanie enzymu zmniejszyło odkładanie się Gb3 w wielu typach komórek, w tym w komórkach nabłonkowych kłębuszków i cewek nerkowych, komórkach nabłonkowych naczyń włosowatych w nerkach i komórkach mięśnia sercowego (nie badano komórek nabłonkowych naczyń włosowatych serca i skóry). U dzieci i młodzieży płci męskiej z chorobą Fabry'ego po 6 miesiącach leczenia produktem Replagal w dawce 0,2 mg/kg mc. stężenie Gb3 w osoczu zmniejszyło się o 40-50 % i taki stan utrzymywał się po 4 latach leczenia u 11 pacjentów.

W przypadku pacjentów dobrze tolerujących infuzję produktu Replagal można brać pod uwagę podawanie produktu w warunkach domowych.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży płci męskiej ≥ 7 lat z chorobą Fabry'ego hiperfiltracja może stanowić najwcześniejszy objaw udziału nerek w tej chorobie. W ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lekiem Replagal obserwowano u nich zmniejszenie większego niż prawidłowy współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR). Po upływie rocznego leczenia agalzydazą alfa w dawce 0,2 mg/kg mc. co drugi tydzień, nieprawidłowo wysoka szacunkowa wielkość filtracji kłębuszkowej zmniejszyła się z $143,4 \pm 6,8$ do $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² w tej podgrupie i takie szacunkowe wielkości filtracji kłębuszkowej pozostały stabilne w prawidłowym zakresie przez 4 lata leczenia lekiem Replagal w dawce 0,2 mg/kg mc. podobnie jak wartości szacunkowej wielkości filtracji kłębuszkowej u pacjentów bez takiej hiperfiltracji.

U pacjentów pediatrycznych płci męskiej ≥ 7 lat zróżnicowanie częstości akcji serca nie było

prawidłowe w początkowym pomiarze i poprawiło się po 6 miesiącach leczenia lekiem Replagal u 15 chłopców. Taka poprawa utrzymywała się przez 6,5 roku leczenia lekiem Replagal w dawce 0,2 mg/kg mc. w otwartym długotrwałym badaniu dodatkowym u 9 chłopców. U 9 chłopców ze stosunkiem indeksu masy lewej komory (ang. *Left ventricular mass*, LVMI) do wzrostu^{2,7} pozostającym w prawidłowym zakresie w przypadku dzieci (<39 g/m² u chłopców) w początkowym badaniu, indeks pozostawał stabilny na poziomie poniżej progu przerostu lewej komory (ang. *Left ventricular hypertrophy*, LVH) przez cały okres leczenia - trwający 6,5 roku. W drugim badaniu prowadzonym u 14 pacjentów w wieku ≥ 7 lat, wyniki dotyczące zróżnicowania częstości akcji serca były zgodne z wcześniejszymi wynikami. W tym badaniu LVH występował tylko u jednego pacjenta na początku badania i pozostawał stabilny w miarę upływu czasu.

W przypadku pacjentów w wieku od 0 do 7 lat można uznać, że ograniczone dane nie wskazują na swoiste problemy w zakresie bezpieczeństwa stosowania.

Badanie przeprowadzone u pacjentów zmieniających agalzydazę beta na Replagal (agalzydaza alfa)

Stu pacjentów [wcześniej nie leczonych (n=29) lub leczonych agalzydazą beta, którzy zmienili lek na Replagal (n=71)] leczono przez maksymalnie do 30 miesięcy podczas otwartego badania, prowadzonego bez grupy kontrolnej. Analiza wykazała, że ciężkie działania niepożądane obserwowano u 39,4 % pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni agalzydazą beta w porównaniu do 31,0 % pacjentów nie leczonych przed włączeniem do badania. U pacjentów wcześniej leczonych agalzydazą beta, którzy zmienili ten lek na Replagal, profil bezpieczeństwa stosowania był zgodny z profilem obserwowanym podczas innych badań klinicznych. Działania niepożądane związane z infuzją wystąpiły u 9 pacjentów wcześniej nieleczonych, co stanowi 31,0 % w porównaniu do 27 pacjentów, którzy zmienili lek, co stanowi 38,0 %.

Badanie z różnymi schematami dawkowania

Podczas otwartego, randomizowanego badania nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy dorosłymi pacjentami leczonymi przez 52 tygodnie dawką 0,2 mg/kg mc. podawaną dożylnie co drugi tydzień (n=20), a pacjentami leczonymi dawką 0,2 mg/kg mc. podawaną co tydzień (n=19) w zakresie średniej zmiany w odniesieniu do pomiaru wyjściowego indeksu masy lewej komory serca (ang. LVMI) lub innych punktów końcowych (stan czynności serca, czynności nerek i aktywność farmakodynamiczna). W badaniu, w każdej leczonej grupie indeks masy lewej komory serca (LVMI) pozostawał stabilny w okresie leczenia. Łączna częstość występowania ciężkich działań niepożądanych według grupy leczonej nie wykazywała żadnego oczywistego wpływu schematu leczenia na profil ciężkich działań niepożądanych poszczególnych leczonych grup.

Immunogenność

Nie wykazano, aby obecność przeciwciał przeciwko agalzydazie alfa miała jakikolwiek klinicznie istotny wpływ na bezpieczeństwo (np. odczyny po podaniu infuzji) lub skuteczność leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pojedyncze dawki w zakresie od 0,007 mg do 0,2 mg enzymu na kg masy ciała podawano pacjentom płci męskiej w 20-40 minutowych infuzjach dożylnych, natomiast kobietom podawano 0,2 mg enzymu na kg masy ciała w postaci 40-minutowych infuzji dożylnych. Dawka enzymu nie wpływała istotnie na właściwości farmakokinetyczne. Po podaniu pojedynczej dożylniej dawki 0,2 mg/kg mc., agalzydaza alfa miała dwufazowy profil dystrybucji i eliminacji z krążenia. Parametry farmakokinetyczne u kobiet i mężczyzn nie wykazywały zasadniczych różnic. Okres półtrwania wynosił u mężczyzn około 108 ± 17 minut, podczas gdy u kobiet 89 ± 28 , a objętość dystrybucji stanowiła około 17 % masy ciała u obu płci. Klirens znormalizowany w stosunku do masy ciała wynosił 2,66 ml/min/kg mc. i 2,10 ml/min/kg mc. odpowiednio u mężczyzn i kobiet. Na podstawie podobieństwa parametrów farmakokinetycznych agalzydazy alfa u mężczyzn i kobiet przewiduje się, że dystrybucja tkankowa w głównych tkankach i narządach organizmu będzie się przedstawiać podobnie u mężczyzn i kobiet.

Po 6 miesiącach leczenia produktem Replagal u 12 z 28 pacjentów płci męskiej wykazano zmianę właściwości farmakokinetycznych, w tym wyraźne zwiększenie klirensu. Zmiany te były związane ze stwierdzeniem niskiego miana przeciwciał przeciwko agalzydazie alfa, ale wśród badanych pacjentów nie zaobserwowano klinicznie znamienych skutków dotyczących bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności leku.

Na podstawie analizy tkanek pobranych biopsyjnie z wątroby mężczyzn z chorobą Fabry'ego przed i po podaniu leku, oceniono, że okres półtrwania w tkankach przekroczył 24 godziny, a wychwyty enzymu w wątrobie wynosił 10 % podanej dawki.

Agalzydaza alfa jest białkiem. Nie należy spodziewać się, że będzie wiązać się z innymi białkami. Należy spodziewać się, że jej metabolizm będzie przebiegać takim szlakiem jak innych białek, np. hydroliza do aminokwasów. Agalzydaza alfa prawdopodobnie nie będzie wchodzić w interakcje z innymi lekami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Uważa się, że wydalanie agalzydazy alfa przez nerki ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania, gdyż parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się w zaburzeniach czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Przypuszcza się, że metabolizm polega na hydrolizie do aminokwasów, zatem można się spodziewać, że zaburzenie czynności wątroby nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne agalzydazy alfa w sposób istotny klinicznie.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 7-18 lat lek Replagal podawany w dawce 0,2 mg/kg mc. był usuwany z krążenia szybciej niż u dorosłych. Średni klirens leku Replagal u dzieci w wieku 7-11 lat, u młodzieży w wieku 12-18 lat i u dorosłych wynosił odpowiednio 4,2 ml/min./kg mc., 3,1 ml/min./kg mc. i 2,3 ml/min./kg mc. Dane farmakodynamiczne sugerują, że podczas podawania leku Replagal w dawce wynoszącej 0,2 mg/kg mc. zmniejszenie stężenia Gb3 w osoczu jest mniej więcej porównywalne u małych dzieci i u młodzieży (patrz punkt 5.1).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie należy się spodziewać działania genotoksycznego lub rakotwórczego. Badania toksycznego wpływu na rozród u samic szczurów i królików nie wykazały wpływu leku na ciążę i rozwój płodu. Nie przeprowadzono badań obejmujących okres okołoporodowy i rozwój potomstwa. Nie wiadomo, czy Replagal przenika przez łożysko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Polisorbat 20
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną rozcieńczonego roztworu przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik, przy czym zwykle okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3,5 ml koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji w 5 ml fiolece (szkło typu 1) z korkiem z kauczuku butylowego pokrytego fluorożywicą i aluminiową uszczelką zespoloną ze zdejmowanym wieczkiem. Opakowanie zawiera 1, 4 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

- Należy obliczyć dawkę i liczbę potrzebnych fiolek produktu Replagal.
- Każda zmiana dawki powinna nastąpić wyłącznie na polecenie lekarza prowadzącego.
- Rozcieńczyć całą objętość potrzebnego koncentratu produktu Replagal w 100 ml 0,9 % roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do infuzji. Należy dbać o zachowanie jałowości przygotowywanego roztworu, gdyż Replagal nie zawiera żadnych środków konserwujących lub bakteriostatycznych. Należy przestrzegać zasad aseptyki. Po rozcieńczeniu należy delikatnie wymieszać roztwór, ale go nie wstrząsać.
- Produkt nie zawiera środka konserwującego, dlatego zaleca się, aby jego podawanie rozpocząć zaraz po rozcieńczeniu, tak szybko jak to jest możliwe (patrz punkt 6.3).
- Przed podaniem roztwór należy obejrzeć w celu wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i zmiany barwy.
- Roztwór produktu Replagal przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50–58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/189/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 sierpnia 2001 r.
Data ostatniego przedłużenia: 28 lipca 2006 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>