

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Replagal 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje agalsidasum alfa* 1 mg .
Jedna injekční lahvička s 3,5 ml koncentrátu obsahuje agalsidasum alfa 3,5 mg.

*agalsidáza alfa je lidská bílkovina α -galaktosidáza A produkovaná linií lidských buněk pomocí genetického inženýrství.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.
Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Replagal je indikován k dlouhodobé enzymatické substituční terapii u pacientů s potvrzenou diagnózou Fabryho nemoci (deficience α -galaktosidázy A).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Replagal má probíhat pod vedením lékaře zkušeného v léčbě pacientů s Fabryho nemocí nebo jinými dědičnými metabolickými poruchami.

Dávkování

Replagal se podává každý druhý týden v dávce 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózní infúzí po dobu 40 minut.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Dosud nebyly provedeny klinické studie u pacientů starších 65 let. Protože u těchto pacientů nebyla dosud stanovena bezpečnost a účinnost léčivého přípravku, nelze u nich doporučit žádný dávkovací režim.

Pacienti s poruchou jater

Nebyly provedeny klinické studie u pacientů s poruchou činnosti jater.

Pacienti s poruchou činnosti ledvin

U pacientů s poruchou činnosti ledvin není nutná úprava dávkování.

Přítomnost rozsáhlého poškození ledvin (eGFR < 60 ml/min) může omezit renální odpověď na enzymatickou substituční terapii. K dispozici jsou omezené údaje o pacientech na dialýze nebo po transplantaci ledviny; nedoporučuje se žádná úprava dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Replagal u dětí ve věku 0 – 6 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

V klinických studiích u dětí ve věku 7 - 18 let, které dostávaly přípravek Replagal v dávce 0,2 mg/kg každý druhý týden se nevyskytly žádné neočekávané problémy s bezpečností (viz bod 5.1).

Způsob podání

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Infuzní roztok se aplikuje po dobu 40 minut za použití intravenózního setu se zabudovaným filtrem.

Replagal neaplikujte stejným intravenózním setem společně s jinými látkami.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Idiosynkratické reakce na infuzi

13,7 % dospělých pacientů léčených přípravkem Replagal v klinických hodnoceních mělo idiosynkratické reakce na infúzi. U čtyř ze 17 (23,5 %) pediatrických pacientů ≥ 7 let zařazených do klinických hodnocení se během 4,5 letého období léčby (střední hodnota délky léčby přibližně 4 roky) vyskytla nejméně jedna reakce na infuzi. Tři z 8 (37,5 %) pediatrických pacientů mladších 7 let zaznamenali nejméně jednu reakci na infuzi během střední doby pozorování 4,2 let. Celkově bylo procento reakcí na infúzi významně nižší u žen než u mužů. K nejčastějším příznakům patří ztuhlost, bolesti hlavy, neusea, pyrexie, zrudnutí a únava. Závažné reakce na infúzi byly hlášeny méně často; hlášené příznaky zahrnují pyrexii, ztuhlost, tachykardii, kopřivku, neuseu/zvracení, angioneurotický edém vyznačující se zúžením hrdla, stridorem a otoky jazyka. Další symptomy související s infúzí mohou zahrnovat závratě a hyperhidrózu. Hodnocení srdečních příhod ukázalo, že reakce na infuzi mohou být spojeny s hemodynamickým stresem, který může u pacientů, kteří trpí kardiálním onemocněním v souvislosti s Fabryho nemocí, vyvolat srdeční příhody.

K reakcím souvisejícím se zahájením infúze zpravidla docházelo v průběhu prvních 2 - 4 měsíců od zahájení léčby přípravkem Replagal, ačkoliv pozdější nástup (po jednom roce) byl také hlášen. Tyto účinky se časem snižovaly. V případě, že dojde k mírným či středně závažným reakcím na infúzi, je třeba neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a zahájit příslušná opatření. Infúzi lze dočasně přerušit (na 5 až 10 minut), dokud příznaky neustoupí, a pak v ní pokračovat. Mírné a přechodné nežádoucí účinky nemusí vyžadovat léčbu či přerušování infúze. V případech vyžadujících symptomatickou léčbu lze jako prevenci následných reakcí využít perorální či intravenózní podání antihistaminik a/nebo kortikosteroidů 1 hodinu až 24 hodin před infúzí.

Hypersenzitivní reakce

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Při výskytu závažných hypersenzitivních nebo anafylaktických reakcí by mělo být okamžitě přerušeno podávání přípravku Replagal a zahájena vhodná léčba. Při ní je nutno zajistit dodržení všech platných lékařských postupů pro akutní léčbu.

Protilátky na protein

Jako u všech proteinových léčiv, i v tomto případě si pacienti mohou vytvořit protilátky na protein. Nízkotitrová IgG protilátková odezva byla zaznamenána zhruba u 24 % pacientů - mužů léčených přípravkem Replagal. Na základě omezených údajů bylo zjištěno, že u mužské dětské populace je toto procento nižší (7 %). Tyto IgG protilátky se začínaly tvořit přibližně po 3 - 12 měsících léčby. Po 12 až 54 měsících léčby se protilátky stále vyskytovaly u 17 % pacientů léčených přípravkem Replagal, zatímco u 7 % byl zjištěn rozvoj imunologické tolerance na základě vymizení IgG protilátek v průběhu času. U zbylých 76 % pacientů se za celou dobu nevytvořily žádné protilátky.

U pediatrických pacientů starších 7 let byly testy na IgG protilátky proti agalsidáze alfa pozitivní u 1 ze 16 pacientů. U tohoto pacienta nebylo zjištěno žádné zvýšení incidence nežádoucích příhod. Z pediatrických pacientů mladších 7 let mělo pozitivní testy na IgG protilátky proti agalsidáze alfa 0/7 mužských pacientů. U velmi omezeného počtu pacientů byla v klinických studiích hlášena hraniční pozitivita protilátek IgE nesouvisející s anafylaxií.

Pacienti s poškozením ledvin

Pokud u pacienta existuje rozsáhlé poškození ledvin, může být renální odezva na enzymatickou substituční terapii omezena, snad vzhledem k příčinným nezvratným patologickým změnám. V těchto případech zůstává ztráta renální funkce v předpokládaném rozmezí přirozeného rozvoje choroby.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Replagal se nemá podávat společně s chlorochinem, amiodaronem, benochinem či gentamycinem, protože tyto látky mohou potenciálně tlumit nitrobuněčnou aktivitu α -galaktosidázy.

Vzhledem k tomu, že α -galaktosidáza A je enzym, je nepravděpodobné, že by se účastnila lékových interakcí zprostředkovaných cytochromem P450. Při klinických studiích byla většině pacientů současně podávána i neuropatická analgetika (např. karbamazepin, fenytoin a gabapentin) bez jakýchkoliv známek interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podání Replagalu těhotným ženám jsou velmi omezené. Studie na zvířatech vystavených působení tohoto přípravku během organogeneze nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství a embryonální/fetální vývoj (viz bod 5.3). Je třeba opatrnosti při předepisování těhotným ženám.

Kojení

Není známo, zda se Replagal vylučuje do lidského mateřského mléka. Při předepisování kojícím ženám je nutno postupovat opatrně.

Fertilita

V reprodukčních studiích u samců potkanů nebyly pozorovány účinky na samčí fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Replagal nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky byly v souvislosti s reakcemi na infúzi a vyskytly se přibližně u 13,7 % dospělých pacientů léčených přípravkem Replagal v klinických hodnoceních. Nejvíce z nich je mírných až středně závažných.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka č. 1 uvádí nežádoucí reakce hlášené u 177 pacientů léčených přípravkem Replagal při klinických hodnoceních, a to včetně 21 pacientů s onemocněním ledvin v koncovém stádiu, 24 pediatrických pacientů (7 – 17 let) a 17 pacientek, a ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh. Údaje jsou uváděny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti výskytu (velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$). Nežádoucí reakce zařazené do kategorie frekvence výskytu „není známo (z dostupných údajů nelze určit)“ vycházejí ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Výskyt příhody u jednotlivého pacienta je vzhledem k počtu léčených pacientů definován jako méně častý. U jednoho pacienta se může vyskytovat i více nežádoucích reakcí.

U agalsidázy alfa byly identifikovány následující nežádoucí reakce:

| Třída orgánového systému | Nežádoucí reakce | | | |
|--|------------------|---|--------------------------------|---|
| | Velmi časté | Časté | Méně časté | Neznámé |
| Poruchy metabolismu a výživy | | periferní edém | | |
| Poruchy nervového systému | bolest hlavy | závrať, dysgeuzie, neuropatická bolest, tremor, hypersomnie, hypoestézie, parestézie | parosmie | |
| Poruchy oka | | korneální reflex snížený, zvýšená tvorba slz | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | tinnitus, zhoršení tinitu | | |
| Srdeční poruchy | | tachykardie, palpitace | | srdeční arytmie (fibrilace síní, komorové extrasystoly, tachyarytmie), ischemie myokardu, srdeční selhání |
| Cévní poruchy | zrudnutí | hypertenze | | hypotenze |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | kašel, chrapt, pocit přiškrčení v hrdle, dyspnoe, nasofaryngitida, faryngitida, zvýšená sekrece horních cest dýchacích, rinorea | saturace kyslíkem snížená | |
| Gastrointestinální poruchy | nevolnost | průjem, zvracení, břišní bolest / břišní diskomfort | | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | | akné, erytém, pruritus, vyrážka, livedo reticularis | angioneurotický edém, kopřivka | hyperhidróza |

| Tabulka 1 | | | | |
|--|---|--|-------------------|----------------|
| Třída orgánového systému | Nežádoucí reakce | | | |
| | Velmi časté | Časté | Méně časté | Neznámé |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | | muskuloskeletální diskomfort, myalgie, bolest zad, bolesti končetin, periferní otoky, artralgie, otok kloubů | pocit těžkosti | |
| Poruchy imunitního systému | | Anafylaktická reakce, hypersenzitivita | | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | ztuhlost, pyrexie, bolest a diskomfort, únava | prohloubení únavy, pocit horka, pocit chladu, asténie, bolest na hrudi, tíseň na hrudi, onemocnění podobající se chřipce, vyrážka v místě injekce, malátnost | | |

Viz rovněž bod 4.4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce na infuzi hlášené po uvedení přípravku na trh (viz také bod 4.4) mohou také zahrnovat srdeční příhody, jako např. srdeční arytmie (fibrilace síní, komorové extrasystoly, tachyarytmie), ischemie myokardu, a srdeční selhání u pacientů s Fabryho chorobou zasahující srdeční struktury. Nejčastější reakce na infuzi byly mírné a zahrnovaly třesavku, horečku, rudnutí/návaly horka, bolest hlavy, nevolnost, dyspnoe, třes a pruritus. Příznaky reakce na infuzi mohou také zahrnovat závrať, hyperhidrózu, hypotenzi, kašel, zvracení a únavu. Byla hlášena hypersenzitivita včetně anafylaxe.

Pacienti s onemocněním ledvin

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s onemocněním ledvin v koncovém stádiu v anamnéze byly podobné příznakům hlášeným v obecné populaci pacientů.

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky hlášené u pediatrické populace (děti a dospívající) byly většinou podobné jako nežádoucí účinky hlášené u dospělých osob. Reakce související s infuzí (pyrexie, dyspnoe, bolest na hrudi) a zhoršení bolesti se však vyskytly častěji.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly použity dávky do 0,4 mg/kg týdně a jejich bezpečnostní profil se nelišil od doporučené dávky 0,2 mg/kg jednou za dva týdny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné produkty trávicího traktu a metabolismu - Enzymy.
ATC kód: A16AB03.

Mechanismus účinku

Fabryho nemoc je glykosfingolipidová strádající porucha vyvolaná nedostatečnou aktivitou lysosomálního enzymu α -galaktosidázy A, která způsobuje kumulaci globotriaosylceramidu (Gb3 či GL-3, známého též pod názvem ceramidtrihexosid (CTH)), což je glykosfingolipidní substrát tohoto enzymu.

Agalsidáza alfa katalyzuje hydrolýzu Gb3, při níž se z molekuly odštěpuje terminální reziduum galaktóza. Prokázalo se, že léčba tímto enzymem snižuje hromadění Gb3 u mnoha typů buněk, včetně buněk endotelových a parenchymálních. Agalsidáza alfa se vyrábí v lidské buněčné linii tak, aby vytvářela lidský profil glykosylace schopný ovlivnit její vychytávání na povrchu cílových buněk pomocí mannózo-6-fosfátových receptorů. Volba dávky 0,2 mg/kg (infundované během 40 minut) pro registrační klinické studie byla určena pro dočasnou saturaci schopnosti mannózo-6-fosfátových receptorů pro internalizaci agalsidázy alfa v játrech a umožnění distribuce enzymu do dalších relevantních orgánových tkání. Údaje u pacientů ukazují, že je nutná minimální dávka 0,1 mg/kg, aby se dosáhlo farmakodynamické odpovědi.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Replagal byla posuzována ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích kontrolovaných placebem a v otevřených extenzních studiích, a to celkem u čtyřiceti pacientů s diagnózou Fabryho nemoci stanovené na podkladě klinických a biochemických důkazů. Pacientům byla podávána doporučená dávka 0,2 mg/kg přípravku Replagal. Dvacet pět pacientů dokončilo první studii a bylo zařazeno do extenzní studie. Po šesti měsících léčby bylo dosaženo významného snížení bolesti u pacientů léčených přípravkem Replagal v porovnání s pacienty užívajícími placebo ($p = 0,021$), což bylo změřeno pomocí tzv. Brief Pain Inventory (validované stupnice pro měření bolesti). Zároveň s tím došlo k významnému snížení spotřeby léků zmírňujících chronické neuropatické bolesti i ke snížení počtu dní analgetické medikace. V následných studiích dětské populace mužského pohlaví starších 7 let bylo pozorováno zmírnění bolesti po 9 a 12 měsících léčby přípravkem Replagal oproti výchozímu stavu před zahájením léčby. U 9 pacientů toto snížení bolesti přetrvalo po celou dobu 4 let léčby přípravkem Replagal (u pacientů 7 – 18 let).

Výsledkem dvanácti až osmnáctiměsíční léčby přípravkem Replagal bylo zlepšení kvality života, měřeno validovanými nástroji.

Po šesti měsících léčby přípravkem Replagal se stabilizovala funkce ledvin ve srovnání s poklesem u pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Bioptické vzorky ledvin ukázaly významné zvětšení frakce normálních glomerulů a významný úbytek frakce glomerulů s mesangionálním rozšířením u pacientů léčených přípravkem Replagal na rozdíl od pacientů užívajících placebo. Po dvanácti až osmnácti měsících udržovací terapie se zlepšila funkce ledvin měřená rychlostí glomerulární filtrace na bázi inulinu o $8,7 \pm 3,7$ ml/min. ($p = 0,030$). Výsledkem dlouhodobější léčby (48 – 54 měsíců) byla stabilizace GFR u pacientů mužského pohlaví s normální hodnotou GFR na vstupu (≥ 90 ml/min/1,73 m²) a s mírnou až středně závažnou renální dysfunkcí (GFR 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), a zpomalení zhoršování funkce ledvin a progresu do koncového stádia onemocnění ledvin u pacientů mužského pohlaví s Fabryho nemocí se závažnější renální dysfunkcí (GFR 30 do < 60 ml/min/1,73 m²).

U druhé studie patnáct pacientů s hypertrofií levé srdeční komory dokončilo šestiměsíční studii kontrolovanou placebem a vstoupilo do extenzní studie. Léčba přípravkem Replagal vedla na základě měření magnetickou rezonancí (MRI) v kontrolované studii k úbytku hmoty levé komory o 11,5 g, zatímco u pacientů užívajících placebo došlo ke zvýšení hmoty levé komory o 21,8 g. Kromě toho

v první studii, do níž bylo zařazeno dvacet pět pacientů, Replagal vyvolal významné snížení srdeční hmoty po dvanácti až osmnácti měsících udržovací léčby ($p < 0,001$). Replagal způsobil i zlepšení myokardiální kontraktility, pokles průměrného trvání QRS a současné snížení septální tloušťky stanovené echokardiograficky. Po léčbě přípravkem Replagal se znormalizoval stav dvou pacientů s blokádou pravého raménka. Následné nezaslepené studie prokázaly echokardiograficky zjištěný významný úbytek hmoty levé komory ve srovnání se stavem před započítím studie u pacientů mužského i ženského pohlaví s Fabryho nemocí za období 24 až 36 měsíců léčby přípravkem Replagal. Úbytek hmoty levé komory zjištěný echokardiograficky u pacientů mužského i ženského pohlaví s Fabryho nemocí za období 24 až 36 měsíců léčby přípravkem Replagal byl spojen s významným zlepšením symptomů na základě měření pomocí klasifikace NYHA a CCS u pacientů s Fabryho nemocí trpících závažným srdečním selháváním či anginózními symptomy na vstupu.

Ve srovnání s použitím placebo léčba přípravkem Replagal snížila kumulaci Gb3. Po prvních šesti měsících léčby byl v plazmě, močovém sedimentu, bioptických vzorcích jater, ledvin a srdce zjištěn průměrný pokles zhruba o 20 – 50 %. Po dvanácti až osmnácti měsících léčby bylo v plazmě a močovém sedimentu zaznamenáno snížení o 50 – 80 %. Metabolické účinky byly také spojovány s klinicky významným zvýšením tělesné hmotnosti, zvýšeným pocením a zvýšenou energií. V souladu s klinickými účinky přípravku Replagal pomohla léčba tímto enzymem redukovat hromadění Gb3 v buňkách mnoha typů, včetně renálních glomerulárních a tubulárních epitelových buněk, renálních kapilárních endotelových buněk (srdeční a kožní kapilární endotelové buňky zkoumány nebyly) a srdečních myocytů. U dětských pacientů mužského pohlaví s Fabryho nemocí se hladina Gb3 v plazmě snížila o 40 – 50 % po šesti měsících léčby přípravkem Replagal 0,2 mg/kg, a u 11 pacientů toto snížení přetrvávalo po léčbě v celkovém trvání 4 let.

O možnosti podání infuze přípravku Replagal v domácím prostředí lze uvažovat u pacientů, kteří infuze přípravku snášejí dobře.

Pediatrická populace

U dětských pacientů mužského ≥ 7 let pohlaví s Fabryho nemocí může být hyperfiltrace nejranějším projevem zasažení ledvin chorobou. Snížení hypernormální odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR) u těchto pacientů bylo pozorováno do šesti měsíců od zahájení léčby přípravkem Replagal. Po jednom roce léčby agalsidázou alfa v dávce 0,2 mg/kg každý druhý týden se abnormálně vysoké hodnoty eGFR v této podskupině snížily z $143,4 \pm 6,8$ na $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² a během 4 let léčby přípravkem Replagal v dávce 0,2 mg/kg se tyto hodnoty eGFR stabilizovaly v normálním rozmezí jak u této podskupiny, tak i u pacientů bez hyperfiltrace.

U pediatrických pacientů ve věku ≥ 7 let mužského pohlaví byla variabilita srdeční frekvence abnormální před zahájením léčby; po 6 měsících léčby přípravkem Replagal se zlepšila u 15 chlapců. U 9 chlapců toto zlepšení přetrvalo po dobu 6,5 let léčby přípravkem Replagal v dávce 0,2 mg/kg v otevřené dlouhodobé prodloužené studii. U 9 chlapců s hmotností levé komory (LVMI) indexované na výšku^{2,7} která byla před zahájením léčby v normálním rozmezí pro děti (<39 g/m^{2,7} u chlapců), zůstala hodnota LVMI stabilní na úrovních pod prahem hypertrofie levé komory (LVH) v průběhu léčby trvající 6,5 roku. V druhé studii byly u 14 pacientů ve věku ≥ 7 let výsledky týkající se variability srdeční frekvence konzistentní s předchozími nálezy. V této studii měl pouze jeden pacient LVH před léčbou a tato zůstala stabilní v dalším průběhu.

Omezené údaje u pacientů ve věku 0 až 7 let nenaznačují žádné zvláštní problémy s bezpečností.

Studie u pacientů převedených z agalsidázy beta na Replagal (agalsidázu alfa)

100 pacientů [dosud neléčení ($n=29$) nebo dříve léčení agalsidázou beta, kteří byli převedeni na Replagal ($n=71$)], byli léčení po dobu až 30 měsíců v otevřené, nekontrolované studii. Analýza ukázala, že závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 39,4 % pacientů, kteří byli převedeni z agalsidázy beta, ve srovnání s 31,0 % pacientů, kteří před vstupem do studie nebyli léčení. Pacienti, kteří byli převedeni z agalsidázy beta na Replagal, měli bezpečnostní profil konzistentní s bezpečnostním profilem zaznamenaným v rámci jiných klinických zkušeností. Reakce související s infuzí se vyskytovaly u 9 dříve neléčených pacientů (31,0 %) ve srovnání s 27 pacienty z převedené populace (38,0 %).

Studie s různými dávkovacími režimy

V nezaslepené randomizované studii se nevyskytly žádné statisticky významné rozdíly mezi dospělými pacienty léčenými po dobu 52 týdnů dávkou 0,2 mg/kg intravenózně každý druhý týden (n = 20) a pacienty léčenými dávkou 0,2 mg/kg týdně (n = 19) v průměrné změně od výchozí hodnoty LVMI nebo jiných cílových parametrech (srdeční funkční stav, renální funkce a farmakodynamická aktivita). V každé léčebné skupině zůstala hodnota LVMI stabilní během léčebného období studie. Celková incidence závažných nežádoucích účinků dle léčebné skupiny neukázala žádný zjevný vliv léčebného režimu na profil závažných nežádoucích účinků různých léčebných skupin.

Imunogenita

Neprokázalo se, že by protilátky proti agalsidáze alfa měly nějakou souvislost s klinicky významnými účinky na bezpečnost (např. ve smyslu reakcí na infúzi) či účinnost léku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dospělým mužským pacientům byly ve 20-40minutových intravenózních infúzích podávány jednorázové dávky 0,007-0,2 mg enzymu na 1 kg tělesné hmotnosti; pacientky dostávaly ve 40minutových infúzích 0,2 mg enzymu na 1 kg tělesné hmotnosti. Farmakokinetické vlastnosti zůstaly v podstatě dávkou enzymu nedotčeny. Po jednotlivých intravenózních dávkách 0,2 mg/kg vykazovala agalsidáza alfa dvoufázový profil distribuce a eliminace z oběhu. Farmakokinetické vlastnosti se u mužských pacientů a u patientek nijak výrazně nelišily. Poločasy eliminace činily u mužů 108 ± 17 minut, zatímco u žen představovaly 89 ± 28 minut, a objem distribuce u obou pohlaví představoval přibližně 17 % tělesné hmotnosti. Clearance upravená podle tělesné hmotnosti byla 2,66 ml/min/kg u mužů a 2,10 ml/min/kg u žen. Na základě podobnosti farmakokinetických vlastností agalsidázy alfa u mužů i u žen se předpokládá, že i tkáňová distribuce ve všech hlavních tkáních a orgánech bude u mužských a ženských pacientů srovnatelná.

Po šesti měsících léčby přípravkem Replagal byla u 12 mužských pacientů z 28 zjištěna změněná farmakokinetika, včetně zjevného zvýšení clearance. Tyto změny souvisely s tvorbou nízkotitrových protilátek proti agalsidáze alfa, nicméně u studovaných pacientů nebyly zaznamenány žádné klinicky významné účinky na bezpečnost či účinnost.

Na základě rozboru bioptických vzorků jater odebraných před a po podání dávky u mužských pacientů s Fabryho nemocí byl proveden odhad tkáňového poločasu na více než 24 hodin a odhad jaterního vychytávání enzymu činil 10 % aplikované dávky.

Agalsidáza alfa je protein. Neočekává se, že se bude vázat na proteiny. Očekává se, že metabolická degradace bude postupovat stejnými cestami jako u jiných proteinů, tj. peptidovou hydrolyzou. Není pravděpodobné, že by agalsidáza alfa vstupovala do interakcí mezi léky.

Porucha funkce ledvin

Má se za to, že renální vylučování agalsidázy alfa je minoritní cestou clearance, jelikož její farmakokinetické parametry nejsou ovlivněny narušenou funkcí ledvin.

Porucha funkce jater

Protože podle předpokladu probíhá metabolismus formou peptidové hydrolyzy, neměla by narušená funkce jater žádným klinicky významným způsobem ovlivňovat farmakokinetiku agalsidázy alfa.

Pediatrická populace

U dětí ve věku 7 - 18 let se Replagal podávaný v dávce 0,2 mg/kg eliminoval z oběhu rychleji než u dospělých osob. Střední clearance Replagalu u dětí ve věku 7 - 11 let činila 4,2 ml/min/kg, u dospívajících ve věku 12 - 18 let 3,1 ml/min/kg a u dospělých 2,3 ml/min/kg. Farmakodynamické údaje naznačují, že při dávce 0,2 mg přípravku Replagal na kg je snížení hladiny GB3 v plazmě u dospívajících a dětí víceméně srovnatelné (viz bod 5.1).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nepředpokládá se žádný genotoxický nebo kancerogenní potenciál. Studie reprodukční toxicity u krysích a králičích samic neprokázaly žádný vliv na březost nebo na vyvíjející se plod. Nebyly provedeny žádné studie s ohledem na porod a perinatální i postnatální vývoj. Není známo, zda Replagal proniká placentou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Polysorbát 20
Chlorid sodný
Hydroxid sodný
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska je nutné přípravek spotřebovat okamžitě. Pokud není spotřebován okamžitě, zodpovídá za dobu uchování během použití a podmínky před použitím uživatel. Uchování normálně by nemělo přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud nebylo ředění provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička 5 ml (sklo typu I) obsahující 3,5 ml koncentrátu pro přípravu infúzního roztoku opatřená zátkou (butylkaučuková zátká pokrytá fluoropryskyřičným povlakem), s jednoduchou pertlí (aluminiovou) a odklápacím víčkem. Velikost balení: 1, 4 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Vypočítejte dávku a potřebný počet injekčních lahviček přípravku Replagal.
- Celkový objem koncentrátu Replagal rozřeďte ve 100 ml infúzního roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného. Je nutno dbát na sterilitu připravovaných roztoků, protože Replagal neobsahuje žádná konzervační či bakteriostatická činidla; musí se dodržovat aseptický postup. Po ředění je třeba roztokem lehce zamíchat, nikoli však zatřepat.

- Protože lék neobsahuje konzervační prostředek, doporučuje se zahájit aplikaci co nejdříve po rozředění.
- Před aplikací je nutno vizuálně zkontrolovat, zda roztok neobsahuje pevné částice nebo zda nemá změněnou barvu.
- Přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/189/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 03/08/2001

Datum posledního prodloužení registrace: 03/08/2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2016

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.