

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Replagal 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 1 mg agalzidaze alfa*. Jedna bočica s 3,5 ml koncentrata sadrži 3,5 mg agalzidaze alfa.

*agalzidaza alfa ljudski je protein α -galaktozidaza A proizveden genetičkim inženjerstvom na ljudskoj staničnoj liniji.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom Ovaj lijek sadrži 14,2 mg natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.
Bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Replagal se primjenjuje u dugotrajnoj enzimskoj nadomjesnoj terapiji kod bolesnika s dokazanom dijagnozom Fabryjeve bolesti (deficijencija enzima α -galaktozidaze A).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Replagalom mora nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s Fabryjevom bolešću ili drugim nasljednim metaboličkim bolestima.

Doziranje

Replagal se primjenjuje u dozi od 0,2 mg/kg tjelesne težine svaki drugi tjedan intravenskom infuzijom tijekom 40 minuta.

Posebne populacije

Starije osobe

Ispitivanja u bolesnika starijih od 65 godina nisu provedena i trenutno se ne može preporučiti ni jedan režim doziranja za te bolesnike jer još nije utvrđena sigurnost i djelotvornost.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika koji imaju oštećenje funkcije bubrega.

Opsežno oštećenje bubrega (eGFR <60 ml/min) može ograničiti odgovor bubrega na enzimsku nadomjesnu terapiju. Ograničeni podaci dostupni su kod bolesnika na dijalizi ili nakon transplantacije bubrega; nije preporučena prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Replagala u djece u dobi od 0 do 6 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 međutim nije moguće dati preporuke o doziranju.

U kliničkim ispitivanjima djece (7 - 18 godina) koja su dobivala Replagal 0,2 mg/kg svaki drugi tjedan nisu se pojavila neočekivana sigurnosna pitanja (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Infuzijsku otopinu primijenite u razdoblju od 40 minuta pomoću intravenske linije s ugrađenim filterom.

Nemojte davati infuziju Replagala istodobno s drugim lijekovima u istoj intravenskoj liniji.

U bolesnika koji dobro podnose svoje infuzije, može se razmotriti primjena infuzije Replagala kod kuće te samostalna primjena na način da bolesnik primjenjuje infuziju u prisutnosti odgovorne odrasle osobe ili da ju primjenjuje bolesnikov njegovatelj. Odluku da se bolesnika prebaci na primjenu infuzije kod kuće i/ili samostalnu primjenu, potrebno je donijeti na temelju procjene i preporuke nadležnog liječnika.

Nadležni liječnik i/ili medicinska sestra moraju bolesniku i/ili njegovatelju pružiti odgovarajuću obuku prije početka samostalne primjene. Doza i brzina infuzija koje se primjenjuju kod kuće moraju biti konstantne te se ne smiju mijenjati bez nadzora zdravstvenog radnika. Nadležni liječnik mora pomno pratiti samostalnu primjenu.

Svi bolesnici u kojih se tijekom kućne infuzije/samostalne primjene pojave štetni događaji, moraju odmah zaustaviti postupak infuzije i zatražiti pomoć zdravstvenog radnika. Daljnje infuzije će se možda morati primjenjivati u kliničkom okruženju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Idiosinkrazijske reakcije povezane s infuzijom

U 13,7 % odraslih bolesnika koji su liječeni Replagalom u sklopu kliničkih ispitivanja uočene su idiosinkrazijske reakcije povezane s infuzijom. Kod 4 od 17 (23,5 %) pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 i više godina uključenih u klinička ispitivanja uočena je barem jedna reakcija povezana s infuzijom tijekom razdoblja od 4,5 godina liječenja (srednje vrijeme trajanja otprilike 4 godine). Kod 3 od 8 (37,5 %) pedijatrijskih bolesnika mlađih od 7 godina uočena je barem jedna reakcija povezana s infuzijom tijekom srednjeg vremena promatranja od 4,2 godine. Najčešći simptomi bili su tresavica, glavobolja, mučnina, pireksija, crvenilo uz osjećaj vrućine i umor. Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom nisu uobičajene, a prijavljeni simptomi uključuju pireksiju, tresavicu, tahikardiju, urtikariju, mučninu/povraćanje, angioneurotski edem sa stezanjem u grlu, stridor i oticanje jezika. Ostali simptomi povezani s infuzijom mogu uključivati omaglicu i hiperhidrozu. Revizija kardioloških događaja pokazala je da reakcije povezane s infuzijom mogu biti povezane s hemodinamskim stresom koji aktivira kardiološke događaje u bolesnika s postojećim kardiološkim manifestacijama Fabryjeve bolesti.

Početak reakcija povezanih s infuzijom obično je opažen u prva 2 - 4 mjeseca nakon početka primjene Replagala, iako je prijavljen i kasnije (nakon 1 godine). Takve se reakcije smanjuju s vremenom. U slučaju blage ili srednje teške akutne infuzijske reakcije odmah se mora potražiti liječnička pomoć i primijeniti odgovarajuće mjere. Infuzija lijeka može se kratkotrajno (5 do 10 minuta) prekinuti dok se simptomi ne povuku i nakon toga se može nastaviti. Blage i prolazne reakcije obično ne zahtijevaju medicinsko liječenje ni prekid infuzije. Osim toga, peroralna ili intravenska premedikacija antihistaminicima i/ili kortikosteroidima od 1 do 24 sata prije infuzije može spriječiti neželjene reakcije u onim slučajevima u kojima je bilo potrebno primijeniti simptomatsko liječenje.

Reakcije preosjetljivosti

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti. U slučaju teške reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije, infuzija Replagala mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuće liječenje. Potrebno je razmotriti primjenu standardnih medicinskih postupaka za liječenje hitnih stanja.

Protutijela na protein

Kao i sa svim proteinskim lijekovima, bolesnici mogu razviti protutijela na protein. Odgovor niskim titrom IgG protutijela opažen je kod oko 24 % muških bolesnika liječenih Replagalom. Na temelju ograničenih podataka utvrđeno je da je navedeni postotak niži (7 %) kod muške pedijatrijske populacije. Ova IgG protutijela stvaraju se nakon otprilike 3 - 12 mjeseci liječenja. Nakon 12 - 54 mjeseca liječenja, 17 % bolesnika liječenih Replagalom i dalje je imalo pozitivna protutijela, dok je 7 % bolesnika razvilo imunološku toleranciju, što je potvrđeno nestankom IgG protutijela tijekom vremena. Ostalih 76 % bolesnika su tijekom cijelog liječenja bili negativni na protutijela. U pedijatrijskih bolesnika starijih od 7 godina, 1 od ukupno 16 muških bolesnika imao je pozitivna IgG protutijela anti-agalzidaza alfa tijekom ispitivanja. Kod tog bolesnika nije otkrivena povećana incidencija nuspojava. U pedijatrijskih bolesnika mlađih od 7 godina, niti jedan od ukupno 7 muških bolesnika nije bio pozitivan na IgG protutijela anti-agalzidaza alfa. U vrlo ograničenom broju bolesnika uključenih u klinička ispitivanja prijavljena je granična pozitivnost na IgE protutijela koja nije povezana s anafilaksom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Opsežna bubrežna oštećenja mogu ograničiti bubrežni odgovor na enzimsku nadomjesnu terapiju, vjerojatno zbog prisutnih ireverzibilnih patoloških promjena. U takvim slučajevima, gubitak bubrežne funkcije zadržava se u očekivanom rasponu prirodne progresije bolesti.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 14,2 mg natrija po jednoj bočici, što odgovara 0,7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Replagal se ne smije primjenjivati istodobno s klorokinom, amiodaronom, benokvinom ili gentamicinom s obzirom na to da te tvari potencijalno mogu inhibirati intracelularnu aktivnost α -galaktozidaze.

Budući da je α -galaktozidaza A enzim, nije vjerojatno da će sudjelovati u interakciji s drugim lijekovima putem citokroma P450. U kliničkim ispitivanjima kod većine su bolesnika istodobno primijenjeni lijekovi za ublažavanje neuropatskih bolova (kao što su karbamazepin, fenitoin i gabapentin) bez dokaza o interakcijama.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje vrlo ograničeni podaci o primjeni Replagala u trudnoći. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak lijeka na trudnoću ili embrionalni/fetalni razvoj uslijed izloženosti tijekom organogeneze (vidjeti dio 5.3). Oprez je nužan pri propisivanju trudnicama.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Replagal u majčino mlijeko. Potreban je oprez kada se lijek propisuje ženama koje doje.

Plodnost

U istraživanjima reproduktivnosti nisu opaženi učinci na plodnost mužjaka u štakora.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Replagal ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima najčešće zabilježene nuspojave su reakcije povezane s infuzijom, pojavile su se u 13,7 % odraslih bolesnika liječenih Replagalom. Nuspojave su uglavnom bile blage do umjerene težine.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 prikazane su nuspojave zabilježene kod 344 bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima liječeni Replagalom, uključujući 21 bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti u anamnezi, 30 pedijatrijskih bolesnika (≤ 18 godina) i 17 bolesnika i iz spontanijh prijava nakon stavljanja gotovog lijeka u promet. Podaci su prikazani prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti nuspojava (vrlo često $\geq 1/10$, često $\geq 1/100$ i $< 1/10$, manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Nuspojave čija je incidencija navedena kao „nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)“ sakupljene su na temelju spontanijh prijava nakon stavljanja gotovog lijeka u promet. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane od najozbiljnije do najmanje ozbiljne. Pojava događaja kod pojedinačnih bolesnika definira se kao manje česta s obzirom na broj liječenijh bolesnika. Kod jednog bolesnika može se pojaviti više nuspojava.

Za agalزيدazu alfa zabilježene su sljedeće nuspojave:

Tablica 1				
Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava			
	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	periferni edem			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica, neuropatska bol, tremor, hipoestezija, parestezija	disgeuzija, hipersomnija	parosmija	
Poremećaji oka		pojačano suzenje	oslabljeni kornealni refleksi	
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	pogoršavanje tinitusa		

Srčani poremećaji	palpitacije	tahikardija, fibrilacija atrijska	tahiaritmija	ishemija miokarda, zatajenje srca, ventrikularne ekstrasistole
Krvožilni poremećaji		hipertenzija, hipotenzija, navale vrućine		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja, kašalj, nazofaringitis, faringitis	promuklost, stezanje u grlu, rinoreja	zmanjenje zasićenosti kisikom, povećana sekrecija u grlu	
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, proljev	nelagoda u abdomenu		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	urtikarija, eritem, svrbež, akne, hiperhidroza	angioneurotski edem, livedo reticularis	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, bol u ekstremitetima, mialgija, bol u leđima	nelagoda u mišićno-koštanom sustavu, periferno oticanje, oticanje zglobova	osjećaj težine	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost	anafilaktička reakcija	
Tablica 1				
Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava			
	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu, tresavica, pireksija, bol, astenija, umor	stezanje u prsištu, pojačani umor, osjećaj vrućine, osjećaj hladnoće, bolest nalik gripi, nelagoda, malaksalost	osip na mjestu injiciranja	

Vidjeti također dio 4.4.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom prijavljene nakon stavljanja lijeka na tržište (vidjeti i dio 4.4.) mogu uključivati i srčane događaje kao što su srčane aritmije (fibrilacija atrijska, ventrikularne ekstrasistole, tahiaritmija), ishemija miokarda i zatajenje srca kod bolesnika s kardiološkim simptomima Fabryjeve bolesti. Najčešće reakcije povezane s infuzijom bile su blage i uključivale su tresavicu, pireksiju, crvenilo uz osjećaj vrućine, glavobolju, mučninu, dispneju, tremor i svrbež. Simptomi povezani s infuzijom mogu također uključivati omaglicu, hiperhidrozu, hipotenziju, kašalj, povraćanje i umor. Prijavljena je preosjetljivost, uključujući anafilaksiju.

Pedijatrijska populacija

Nuspojave prijavljene kod pedijatrijskih bolesnika (djeca i adolescenti) općenito su slične onima prijavljenim kod odraslih bolesnika. Ipak, reakcije povezane s infuzijom (pireksija, dispneja, bol u prsištu) i egzacerbacija boli pojavljivale su se češće.

Druge posebne populacije

Bolesnici s bolešću bubrega

Prijavljene nuspojave lijeka kod bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti jednake su prijavljenim nuspojavama u općoj populaciji bolesnika.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa rizik/korist i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ALMBIH.

Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima korištene su doze do 0,4 mg/kg tjedno, a njihov sigurnosni profil nije različit od preporučene doze od 0,2 mg/kg svaki drugi tjedan.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i metabolizam - enzimi.
ATK oznaka: A16AB03

Mehanizam djelovanja

Fabryjeva bolest poremećaj je nakupljanja glikosfingolipida uzrokovanog nedostatnom aktivnošću lizosomskog enzima α -galaktozidaze A, što dovodi do nakupljanja njegovog glikosfingolipidnog supstrata globotriaosilceramida (Gb3 ili GL-3, poznat i kao ceramidtriheksosid (CTH)). Agalzidaza alfa katalizira hidrolizu Gb3 odvajajući terminalnu galaktozu od molekule. Pokazalo se da liječenje enzimom smanjuje nakupljanje Gb3 u mnogim vrstama stanica uključujući i endotelne stanice te stanice parenhima. Agalzidaza alfa stvara se na ljudskim staničnim linijama kako bi se postigao humani profil glikozilacije koji može utjecati na preuzimanje receptorima manoze-6 fosfata na površini

ciljnih stanica. Odabir doze od 0,2 mg/kg (primjenjivane infuzijom tijekom 40 minuta) za klinička ispitivanja za registraciju lijeka bio je namijenjen privremenom zasićivanju sposobnosti receptora za manozu-6-fosfat za unos agalidaze alfa u jetru i omogućivanju distribucije enzima u druga relevantna organska tkiva. Podaci s bolesnicima pokazuju da je potrebno najmanje 0,1 mg/kg za postizanje farmakodinamičkog odgovora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost Replagala ispitani su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja i u produženom otvorenom ispitivanju na ukupno 40 bolesnika s klinički i biokemijski dokazanom Fabryjevom bolešću. Bolesnici su primali preporučenu dozu od 0,2 mg/kg Replagala. Dvadeset i pet bolesnika završilo je prvi dio kliničkog ispitivanja i nastavilo liječenje u produžetku ispitivanja. Nakon 6 mjeseci liječenja utvrđeno je znatno smanjenje boli kod bolesnika koji su primali Replagal u odnosu na bolesnike koji su primali placebo ($p=0,021$) izmjereno indeksom Brief Pain Inventory (validirana ljestvica za mjerenje boli). Ovo je povezano sa značajnim smanjenjem primjene lijekova za ublažavanje kronične neuropatske boli i smanjenjem broja dana na analgeticima. U narednim studijama, kod pedijatrijskih muških bolesnika starijih od 7 godina primijećeno je smanjenje boli nakon 9 i 12 mjeseci liječenja Replagalom u usporedbi sa stanjem prije primjene liječenja. Ovo smanjenje boli zadržalo se tijekom 4 godine trajanja liječenja Replagalom kod 9 bolesnika (od 7 do 18 godina starosti).

Dvanaest do 18 mjeseci liječenja Replagalom rezultiralo je poboljšanjem kvalitete života (QoL) koje je izmjereno validiranim mjernim instrumentima.

Nakon 6 mjeseci liječenja Replagalom došlo je do stabilizacije bubrežne funkcije za razliku od bolesnika koji su primali placebo kod kojih je došlo do pogoršanja bubrežne funkcije. Uzorci biopsije bubrega pokazali su značajno povećanje frakcije normalnih glomerula i značajno smanjenje frakcije glomerula s proširenjem mezangija kod bolesnika koji su primali Replagal za razliku od bolesnika koji su liječeni placebom. Nakon 12 do 18 mjeseci terapije održavanja Replagal je poboljšao funkciju bubrega mjereno brzinom glomerularne filtracije inulina za $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p = 0,030$). Dugotrajnija terapija (48 - 54 mjeseca) rezultirala je stabilizacijom GFR-a kod muških bolesnika s normalnom početnom vrijednošću GFR-a (≥ 90 ml/min/1,73 m²) i s blagom do umjerenom disfunkcijom bubrega (GFR 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) te usporavanjem stope pogoršanja funkcije bubrega i progresije do završnog stadija bubrežne bolesti kod muškaraca oboljelih od Fabryjeve bolesti s težom bubrežnom disfunkcijom (GFR 30 do < 60 ml/min/1,73 m²).

U drugom ispitivanju, 15 bolesnika s hipertrofijom lijevog ventrikula završilo je šestomjesečno placebom kontrolirano kliničko ispitivanje i uključilo se u produžetak ispitivanja. Kod bolesnika koji su u kontroliranom ispitivanju primali Replagal utvrđeno je smanjenje mase lijevog ventrikula za 11,5 g mjereno magnetskom rezonancijom (MR), dok su bolesnici koji su primali placebo pokazivali povećanje mase lijevog ventrikula za 21,8 g. Osim toga, u prvom ispitivanju koje je uključivalo 25 bolesnika utvrđena je značajna redukcija srčane mase nakon 12 - 18 mjeseci terapije održavanja Replagalom ($p<0,001$). Replagal je također povezan s poboljšanjem kontraktilnosti miokarda, smanjenjem srednjeg trajanja QRS kompleksa i istodobnim smanjenjem debljine septuma na ehokardiografiji. Nakon primjene Replagala došlo je do normalizacije nalaza kod dva bolesnika koji su imali blok desne grane u provedenim ispitivanjima. Kasnija otvorena ispitivanja pokazala su značajno smanjenje mase lijevog ventrikula u odnosu na početne vrijednosti, mjereno ehokardiografski, kod muških i ženskih bolesnika s Fabryjevom bolešću tijekom 24 - 36 mjeseci liječenja Replagalom. Smanjenje mase lijevog ventrikula, zabilježeno ehokardiografski kod muških i ženskih bolesnika s Fabryjevom bolešću tijekom 24 - 36 mjeseci liječenja Replagalom, bilo je povezano sa značajnim poboljšanjem simptoma mjerenih pomoću NYHA-a i CCS-a kod bolesnika s Fabryjevom bolešću u kojih je prije početka liječenja bilo prisutno teško zatajenje srca ili anginalni simptomi.

U usporedbi s placebom liječenje Replagalom smanjilo je nakupljanje Gb3. Nakon prvih 6 mjeseci liječenja srednje sniženje vrijednosti od otprilike 20 - 50% opaženo je u plazmi, sedimentu urina, biopstatima jetre, bubrega i srca. Nakon 12 - 18 mjeseci liječenja opaženo je smanjenje u plazmi i sedimentu urina za 50 do 80%. Metabolički učinci bili su povezani s klinički značajnim povećanjem tjelesne težine, pojačanjem znojenja i povećanjem energije. U skladu s kliničkim učincima Replagala, liječenje enzimom smanjilo je nakupljanje Gb3 u mnogim vrstama stanica uključujući epitelne stanice glomerula i tubula bubrega te stanice endotela kapilara bubrega (stanice endotela kapilara srca i kože nisu bile predmet ovog istraživanja) i srčane miocite. Kod muških pedijatrijskih bolesnika oboljelih od

Fabryjeve bolesti koncentracija Gb₃ u plazmi smanjila se za 40 - 50% nakon šest mjeseci terapije Replagalom 0,2 mg/kg i ovo smanjenje se zadržalo nakon ukupno 4 godine liječenja kod 11 bolesnika.

Infuzija Replagala kod kuće može se razmotriti za bolesnike koji dobro podnose infuzije.

Pedijatrijska populacija

Kod muških pedijatrijskih bolesnika s Fabryjevom bolešću u dobi od 7 i više godina, hiperfiltracija može biti najranija manifestacija zahvaćenosti bubrega bolešću. Smanjenje njihove prekomjerne eGFR opaženo je u razdoblju od 6 mjeseci nakon početka liječenja Replagalom. Nakon jedne godine liječenja agalzidazom alfa 0,2 mg/kg svaki drugi tjedan, abnormalno povišena eGFR smanjila se sa $143,4 \pm 6,8$ na $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² u ovoj podskupini i te su se vrijednosti eGFR stabilizirale unutar raspona normalnih vrijednosti tijekom 4 godine liječenja Replagalom 0,2 mg/kg, kao i vrijednosti eGFR kod bolesnika u kojih nije bilo hiperfiltracije.

Kod muških pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 i više godina varijabilnost srčane frekvencije bila je abnormalna prije početka liječenja i poboljšala se nakon 6 mjeseci liječenja Replagalom kod 15 dječaka, a poboljšanje je održano kod 9 dječaka tijekom 6,5 godina liječenja Replagalom 0,2 mg/kg u nastavku otvorenog dugotrajnog ispitivanja. Od 9 dječaka s masom lijevih ventrikula (engl. left ventricular mass, LVMI) indeksiranom na visinu^{2,7} unutar raspona normalnih vrijednosti za djecu (< 39 g/m^{2,7} u dječaka) na početku ispitivanja, LVMI je ostao stabilan na razinama ispod praga hipertrofije lijevog ventrikula (engl. left ventricular hypertrophy, LVH) tijekom 6,5 godina liječenja. U drugom ispitivanju, kod 14 bolesnika ≥ 7 godina, rezultati o varijabilnosti srčane frekvencije bili su dosljedni s prethodnim nalazima. U tom ispitivanju, samo je jedan bolesnik imao LVH na početku ispitivanja i ostao je stabilan tijekom vremena.

Za bolesnike u dobi od 0 do 7 godina ograničeni podaci ne ukazuju na specifične sigurnosne probleme.

Ispitivanje u bolesnika koji su prešli s agalzidaze beta na Replagal (agalzidazu alfa)

100 bolesnika [prethodno neliječenih (n=29) ili prethodno liječenih agalzidazom beta koji su prešli na Replagal (n=71)] liječena su do 30 mjeseci u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju. Analiza je pokazala da su ozbiljne nuspojave prijavljene kod 39,4 % bolesnika koji su prešli s agalzidaze beta u usporedbi s 31,0 % kod onih koji prije početka kliničkog ispitivanja nisu bili liječeni. Bolesnici koji su prešli s agalzidaze beta na Replagal imali su sigurnosni profil dosljedan s onim zabilježenim u kliničkoj praksi. Reakcije povezane s infuzijom doživjelo je 9 bolesnika iz prethodno neliječene populacije (31,0 %) u usporedbi sa 27 bolesnika iz populacije koja je promijenila lijek (38,0 %).

Ispitivanje s raznim režimima doziranja

U otvorenom, randomiziranom ispitivanju, nije bilo statistički značajne razlike između odraslih bolesnika liječenih tijekom 52 tjedna s 0,2 mg/kg intravenski svaki drugi tjedan (n=20) i bolesnika liječenih s 0,2 mg/kg tjedno (n=19) u prosječnoj promjeni u odnosu na početne vrijednosti indeksa mase lijevog ventrikula ili ostale mjere ishoda (srčani funkcionalni status, funkcija bubrega i farmakodinamička aktivnost). U svakoj liječenoj skupini, indeks mase lijevog ventrikula ostao je stabilan za vrijeme liječenja u okviru ispitivanja. Ukupna incidencija ozbiljnih nuspojava po liječenoj skupini nije pokazala nikakav očiti učinak režima liječenja na profil ozbiljnih nuspojava različitih liječenih skupina.

Imunogenost

Protutijela na agalzidazu alfa nisu pokazala povezanost s bilo kojim klinički značajnim učinkom na sigurnost (npr. infuzijske reakcije) ili djelotvornost.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Pojedinačne doze u rasponu od 0,007 - 0,2 mg enzima na kilogram tjelesne težine primijenjene su kod odraslih muških bolesnika kao 20 - 40 minutna intravenska infuzija, dok su bolesnice primile 0,2 mg enzima na kg tjelesne težine u 40-minutnoj infuziji. Na farmakokinetička svojstva u suštini nije utjecala doza enzima. Nakon pojedinačne intravenske doze od 0,2 mg/kg, agalzidaza alfa imala je bifazični

profil distribucije i eliminacije iz cirkulacije. Farmakokinetički parametri nisu se značajno razlikovali kod ženskih i muških bolesnika. Poluvrijeme eliminacije kod muškaraca iznosilo je 108 ± 17 minuta, dok je kod žena iznosilo 89 ± 28 minuta, a volumen distribucije iznosio je otprilike 17 % tjelesne težine kod oba spola. Klirens normaliziran prema tjelesnoj težini iznosio je za muškarce 2,66, a za žene 2,10 ml/min/kg. S obzirom na slična farmakokinetička svojstva agalزيدaze alfa kod muškaraca i žena može se pretpostaviti da je distribucija u tkiva i organe za ženske i muške bolesnike usporediva.

Nakon 6 mjeseci liječenja Replagalom kod 12 od 28 muških bolesnika uočena je promjena u farmakokinetici lijeka uključujući i prividno povećanje klirensa. Ta promjena povezana je s razvojem niskog titra protutijela na agalزيدazu alfa, ali nisu uočeni klinički značajni učinci na sigurnost ili djelotvornost kod promatranih bolesnika.

Prema analizama bioptata jetre prije i nakon primjene doze agalزيدaze alfa kod muškaraca s Fabryjevom bolešću procjenjuje se da poluvijek lijeka u tkivu iznosi 24 sata i da se u jetri pohrani oko 10% enzima iz primijenjene doze.

Agalزيدaza alfa je protein. Ne očekuje se da se veže za proteine. Očekuje se da se razgrađuje metaboličkim putem kao i drugi proteini, primjerice hidrolizom peptida. Nije vjerojatno da će doći do interakcije između agalزيدaze alfa i drugih lijekova.

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija agalزيدaze alfa bubrezima smatra se sporednim putem s obzirom da oštećenje funkcije bubrega ne utječe na farmakokinetičke parametre.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da je očekivani metabolizam razgradnje hidroliza peptida, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre utjecati na farmakokinetiku agalزيدaze alfa na klinički značajan način.

Pedijatrijska populacija

Kod djece (dob 7 - 18 godina) Replagal primijenjen u dozi od 0,2 mg/kg imao je brži klirens iz cirkulacije nego kod odraslih. Srednji klirens Replagala kod djece (dob 7 - 11 godina), adolescenata (dob 12 - 18 godina) i odraslih bio je 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg i 2,3 ml/min/kg. Farmakodinamički podaci upućuju da su pri dozi od 0,2 mg/kg Replagala smanjenja plazmatskog Gb_3 manje-više usporediva kod adolescenata i mlađe djece (vidjeti dio 5.1).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza. Genotoksičan i karcinogen potencijal se ne očekuju. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u ženki štakora i zečeva nisu pokazale učinak na trudnoću ili razvoj fetusa. Nisu provedena ispitivanja koja bi pokazala učinak na porođaj ili perinatalni/postnatalni razvoj. Nije poznato prolazi li Replagal kroz placentu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat, hidrat
polisorbat 20 natrijev klorid
natrijev hidroksid voda za
injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost u primjeni tijekom 24 sata na 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i uobičajeno ne smiju biti duži od 24 sata pri temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

3,5 ml koncentrata za otopinu za infuziju u bočici od 5 ml (staklo tip I) s čepom (butilna guma obložena fluororezinom), jednodijelnim zaštitnim zatvaračem (aluminij) i flip-off kapičicom. Veličina pakiranja od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

- Izračunajte dozu i potreban broj bočica Replagala.
- Promjena doze dopuštena je samo prema uputi nadležnog liječnika.
- Razrijedite ukupan volumen potrebnog koncentrata Replagala u 100 ml 0,9% otopine natrijevog klorida za infuziju (9 mg/ml). Mora se paziti da se osigura sterilnost pripremljenih otopina te se mora primijeniti aseptička tehnika s obzirom da Replagal ne sadrži konzervanse ni bakteriostatske agense. Kada se razrijedi, otopinu treba lagano promiješati, ali ne tresti.
- S obzirom da nema konzervansa, preporučuje se započeti s primjenom lijeka što je prije moguće nakon razrjeđivanja (vidjeti dio 6.3).
- Prije primjene otopinu se mora vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju.
- Samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. PROIZVOĐAČ

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet u BiH Takeda Pharmaceuticals BH d.o.o.

Vrbanja 1
71000 Sarajevo, BiH

Proizvođač (administrativno sjedište)
Takeda Pharmaceuticals International AG
Thurgauerstrasse 130
8152 Glattpark - Opfikon, Zürich, Švicarska

Proizvođač (mjesto puštanja u promet)
Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 - 58 Baggot Street Lower
D02 HW68
Dublin 2
Irska

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 - 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET :
04-07.3-1-11548/22 od 24.10.2024. godine