

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Replagal 1 mg/ml infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 1 mg agalzidázy alfa*.

Každá injekčná liekovka s 3,5 ml koncentrátu obsahuje 3,5 mg agalzidázy alfa.

*Agalzidáza alfa je ľudský proteín α -galaktozidáza A , ktorý je produkován pomocou technológie genetického inžinierstva v ľudskej bunkovej línii.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 14,2 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke.

Tento liek obsahuje 0,836 mg polysorbátu 20 v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Replagal je indikovaný pri dlhodobej substitučnej enzýmovej terapii u pacientov s potvrdenou diagnózou Fabryho choroby (deficit α -galaktozidázy A).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Replagalom musí prebiehať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečením pacientov s Fabryho chorobou alebo s inými dedičnými metabolickými chorobami.

Dávkovanie

Replagal sa podáva v dávke 0,2 mg/kg telesnej hmotnosti raz za dva týždne intravenóznou infúziou počas 40 minút.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

S pacientmi staršími ako 65 rokov sa nevykonali príslušné štúdie, takže zatiaľ nebola stanovená bezpečnosť ani účinnosť tohto lieku pre túto kategóriu. V súčasnosti nie je možné pre týchto pacientov odporučiť žiadnu dávkovaciu schému.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Nevykonali sa žiadne štúdie s pacientmi s poškodením funkcie pečene.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávok.

Odpoveď obličiek na terapiu náhrady enzýmov môže limitovať rozsiahle poškodenie obličiek (eGFR < 60 ml/min). K dispozícii sú iba obmedzené údaje o pacientoch na dialýze alebo po transplantácii obličiek, žiadna úprava dávky sa neodporúča.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Replagalu u detí vo veku 0 až 6 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. V klinických štúdiách u detí (7-18 rokov), ktoré dostávali Replagal 0,2 mg/kg každý druhý týždeň, sa nevyskytli žiadne neočakávané bezpečnostné problémy (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Infúzný roztok sa podáva v priebehu 40 minút pomocou intravenózne súpravy s integrovaným filtrom.

Nepodávajte súbežne s Replagalom aj iné lieky pomocou tej istej intravenózne súpravy.

U pacientov, ktorí dobre znášajú infúzie, možno zvážiť domácu infúziu Replagalu a podávanie pacientom v prítomnosti zodpovednej dospelé osoby či podávanie opatrovateľom pacienta (samopodávanie). Rozhodnutie presunu pacienta na domáce infúzie a/alebo samopodávanie sa má vykonať po vyšetrení ošetroujúcim lekárom a na základe jeho odporúčania.

Ošetrojúci lekár a/alebo zdravotná sestra má pacientovi a/alebo ošetrovateľovi pred začiatkom samopodávania poskytnúť vhodné školenie. Dávka a rýchlosť infúzie majú zostať počas podávania doma nezmenené. Nesmú sa meniť bez dohľadu zdravotníckeho pracovníka. Samopodávanie má byť dôkladne kontrolované ošetroujúcim lekárom.

Všetci pacienti, u ktorých sa počas domácej infúzie/samopodávania vyskytnú nežiaduce účinky, musia hneď zastaviť podávanie infúzie a vyhľadať zdravotníckeho pracovníka. Môže byť potrebné, aby nasledujúce infúzie prebehli v zdravotníckom zariadení.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Idiosynkratické reakcie súvisiace s infúziou

13,7 % dospelých pacientov liečených Replagalom v klinických skúškach zaznamenalo idiosynkratické reakcie súvisiace s infúziou. Štyria zo 17 (23,5 %) pediatrických pacientov vo veku ≥ 7 rokov zaradených do klinického skúšania pocítilo najmenej jednu infúznú reakciu počas 4,5-ročného obdobia liečby (priemerná dĺžka trvania asi 4 roky). Traja z 8 (37,5 %) pediatrických pacientov vo veku < 7 rokov pocítilo najmenej jednu reakciu súvisiacu s infúziou počas obdobia pozorovania v priemere rovné 4,2 rokom. Celkovo bol percentuálny výskyt reakcií spojených s infúziou významne nižší u žien ako u mužov. Najčastejšie symptómy boli mrazenie, bolesti hlavy, nauzea, pyrexia, návaly tepla a únava. Prípady závažných reakcií na infúziu boli hlásené menej často, medzi hlásené symptómy patria pyrexia, mrazenie, tachykardia, urtikária, nauzea/vracanie, angioneurotický edém s nepriedušnosťou hrdla, stridor a opuchnutie jazyka. Medzi ďalšie možné

príznaky súvisiace s infúziou patria závraty a hyperhidróza. Kontrola srdcových príhod preukázala, že infúzne reakcie môžu byť spojené s hemodynamickým stresom spúšťajúcim srdcové udalosti u pacientov, ktorí už mali srdcové prejavy Fabryho choroby.

Reakcie po nástupe infúzie sa spravidla objavovali v priebehu prvých 2 – 4 mesiacov od začiatku liečby Replagalom, hoci bol zaznamenaný aj neskorší nástup (po 1 roku). Tieto účinky sa postupom času znižovali. Pri výskyte miernych alebo stredne ťažkých reakcií na infúziu sa musí okamžite vyhľadať pomoc lekára a musia sa začať vhodné opatrenia. Infúziu možno dočasne prerušiť (na 5 až 10 minút), kým symptómy neustúpia, a potom možno v infúzii znova pokračovať. Mierne a prechodné účinky si nevyžadujú lekárske ošetrovanie ani prerušenie infúzie. Navyše perorálna alebo intravenózna premedikácia antihistaminikami a/alebo kortikosteroidmi 1 až 24 hodín pred infúziou môže mať preventívny účinok na následné reakcie v prípadoch, keď bola potrebná symptomatická liečba.

Reakcie precitlivenosti

Boli hlásené reakcie precitlivenosti. Pri výskyte ťažkých reakcií precitlivenosti alebo anafylaktických reakcií sa musí okamžite prerušiť podávanie Replagalu a nasadiť vhodná liečba. Treba dodržiavať aktuálne lekárske normy platné pri liečbe urgentných stavov.

Protilátky na proteín

Proti tomuto proteínu, podobne ako u všetkých proteínových farmaceutických liekov, sa môžu u pacientov vyvinúť protilátky. Približne u 24 % pacientov mužského pohlavia liečených Replagalom boli proti tomuto proteínu zistené nízke titry protilátok IgG. Na základe obmedzených údajov bolo zistené, že toto percento je nižšie (7 %) u pediatrických pacientov mužského pohlavia. Ukazuje sa, že tieto protilátky IgG sa začínajú objavovať približne po 3 – 12 mesiacoch liečby. Po 12 až 54 mesiacoch liečenia bolo 17 % pacientov liečených Replagalom stále pozitívnych na protilátky, pričom 7 % vykazuje znaky vývoja imunologickej tolerance, o čom svedčí postupné znižovanie protilátok IgG. Zvyšných 76 % bolo negatívnych na protilátky po celý čas. Spomedzi pediatrických pacientov vo veku > 7 rokov mal 1/16 pacientov mužského pohlavia pozitívne testy na protilátky IgG proti agalzitáze alfa v priebehu štúdie. U tohto pacienta nebolo stanovené zvýšenie výskytu nežiaducich účinkov. Spomedzi pediatrických pacientov vo veku < 7 rokov malo 0/7 pacientov mužského pohlavia pozitívne testy na protilátky IgG proti agalzitáze alfa. V klinických skúšaníach bola u veľmi obmedzeného počtu pacientov hlásená pozitívita na protilátky typu IgE, ktorá nebola spojená s anafylaxiou.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Existencia rozsiahleho renálneho poškodenia môže limitovať renálnu reakciu na substitučnú enzýmovú terapiu. Možnou príčinou sú zásadné nevratné patologické zmeny. V takýchto prípadoch strata renálnej funkcie zostáva v očakávanom rozsahu prirodzeného postupu ochorenia.

Sodík

Tento liek obsahuje 14,2 mg sodíka na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 0,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Polysorbát 20

Tento liek obsahuje 0,836 mg polysorbátu 20 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,22 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Replagal sa nesmie podávať s chlorochínom, amiodarónom, benochínom ani gentamicínom, pretože tieto látky majú potenciálny inhibičný účinok na vnútrobunkovú aktivitu α -galaktozidázy.

Pretože samotná α -galaktozidáza A je enzým, nie je pravdepodobné, že by sa podieľala na liekových interakciách prostredníctvom cytochrómu P450. V klinických štúdiách sa väčšine pacientov podávali súčasne lieky na neuropatické bolesti (ako je karbamazepín, fenytoín a gabapentín), pričom sa nezaznamenali žiadne známky interakcií.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je veľmi obmedzené množstvo údajov o gravidných ženách vystavených účinku Replagalu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky na graviditu alebo embryonálny/fetálny vývoj po expozícii počas organogenézy (pozri časť 5.3). Pri predpisovaní lieku gravidným ženám treba postupovať opatrne.

Laktácia

Nie je známe, či sa Replagal vylučuje do materského mlieka. Pri predpisovaní lieku dojčiacim ženám je potrebná opatnosť.

Fertilita

V reprodukčných štúdiách na samcoch potkanov neboli pozorované žiadne účinky na plodnosť samčích jedincov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Replagal nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie súviseli s reakciami na infúziu, ktoré sa vyskytli v klinických skúškach približne u 13,7 % dospelých pacientov liečených Replagalom. Väčšina nežiaducich účinkov bola mierna až stredne ťažká.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V tabuľke 1 sa uvádza prehľad nežiaducich reakcií zaznamenaných v klinických štúdiách u 344 pacientov liečených Replagalom, vrátane 21 pacientov s anamnézou renálnej choroby v konečnom štádiu, 30 pediatrických pacientov (≤ 18 rokov) a 98 pacientov ženského pohlavia a v spontánných hláseniach po uvedení lieku na trh. Informácie sú prezentované podľa orgánových systémov a frekvencie výskytu (veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). Nežiaduce reakcie, ktorých výskyt je klasifikovaný ako „neznáme (z dostupných údajov)“ vyplývajú zo spontánných hlásení po uvedení lieku na trh. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Výskyt u jedného pacienta sa s ohľadom na počet liečených pacientov definuje ako menej častý. U jedného pacienta sa môže prejaviť niekoľko nežiaducich reakcií.

Pre agalozidázu alfa boli zistené nasledujúce nežiaduce reakcie:

Tabuľka 1				
Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	periférny edém			

Tabuľka 1				
Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy, závraty, neuralgia, tras, hypestézia, parestézia	dysgeúzia, hypersomnia	parosmia	
Poruchy oka		zvýšené slzenie	oslabený rohovkový reflex	
Poruchy ucha a labyrintu	hučanie v ušiach	zhoršené hučanie v ušiach		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	búšenie srdca	tachykardia, atriálna fibrilácia	tachyarytmia	ischémia myokardu, zlyhanie srdca, ventrikulárne extrasystoly
Poruchy ciev		hypertenzia, hypotenzia, návaly horúčavy		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe, kašeľ, nazofaryngitída, faryngitída	dysfónia, nepriechodnosť hrdla, vodnatý výtok z nosa	znížené nasýtenie kyslíkom, zvýšená sekrécia v horných dýchacích cestách	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	vracanie, nauzea, bolesti brucha, hnačka	brušný diskomfort		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Exantém	urtikária, erytém, pruritus, akné, hyperhidróza	angioedém, livedo reticularis	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, bolesti končatín, myalgia, bolesti chrbta	muskuloskeletárne ťažkosti, periférny opuch, opuch kĺbov	pocit ťažoby	
Poruchy imunitného systému		precitlivosť	anafylaktická reakcia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesti na hrudníku, zimnica, pyrexia, bolesť, asténia, únava	ťažoba na hrudníku, únava, pocit horúčavy, pocit chladu, chrípkové symptómy, pocit nepohody, nevoľnosť	vyrážky v mieste vpichu	

Pozri aj časť 4.4.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou hlásené po uvedení lieku na trh (pozri aj časť 4.4) môžu zahŕňať srdcové príhody, ako sú srdcové arytmie (atriálna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, tachyarytmia), ischémia myokardu a zlyhanie srdca u pacientov s Fabryho chorobou zasahujúcou srdcové štruktúry. Najčastejšie reakcie súvisiace s infúziou boli mierne a zahŕňali triašku, horúčku, návaly horúčavy, bolesti hlavy, nevoľnosť, dýchavičnosť, tras a svrbenie. Príznaky súvisiace s infúziou môžu zahŕňať aj závrat, hyperhidrózu, hypotenziu, kašeľ, vracanie a únavu. Bola hlásená precitlivosť, vrátane anafylaxie.

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky lieku zaznamenané u pediatrických pacientov (detí a dospievajúcich) boli vo všeobecnosti podobné nežiaducim účinkom pozorovaným u dospelých. Častejšie sa však vyskytli reakcie spojené s infúziou (pyrexia, dyspnoe, bolesť v hrudníku) a zhoršenie bolesti.

Iné osobitné populácie

Pacienti s ochorením obličiek

Nežiaduce účinky lieku zaznamenané u pacientov s anamnézou ochorenia obličiek v záverečnom štádiu boli obdobné ako u pacientov všeobecne.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách boli používané dávky vo výške až 0,4 mg/kg týždenne, a ich bezpečnostný profil sa nelišil od odporúčanej dávky 0,2 mg/kg raz za dva týždne.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na tráviaci trakt a metabolizmus - Enzýmy.
ATC kód: A16AB03

Mechanizmus účinku

Fabryho choroba je porucha ukladania glykosfingolipidov spôsobená nedostatočnou aktivitou lyzozómového enzýmu α -galaktozidázy A, čo vyúsťuje do hromadenia globotriaosylceramidu (Gb3 alebo GL-3, známy aj ako ceramidtrihexozid (CTH)), glykosfingolipidového substrátu tohto enzýmu. Agalzidáza alfa katalyzuje hydrolýzu Gb3, ktorou sa z molekuly odštiepi časť terminálnej galaktózy. Liečba týmto enzýmom preukázateľne znižuje hromadenie Gb3 v mnohých druhoch buniek vrátane buniek endotelu a parenchýmových tkanív. Agalzidáza alfa bola získaná z línie ľudských buniek, čím sa zabezpečil humánny profil glykozylácie, ktorý môže ovplyvňovať absorpciu receptormi manóza-6-fosfátu na povrchu cieľových buniek. Dávka 0,2 mg/kg (podaná infúziou počas 40 minút), zvolená pre registračné klinické štúdie, mala za úlohu dočasne nasýtiť schopnosť manózo-6-fosfátových receptorov pre internalizáciu agalzidázy alfa v pečeni a umožniť distribúciu enzýmu do tkanív iných

príslušných orgánov. Údaje od pacientov ukazujú, že na dosiahnutie farmakodynamickej odpovede je potrebná dávka aspoň 0,1 mg/kg.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť Replagalu sa hodnotila na základe klinických a biochemických dôkazov v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených a placebom kontrolovaných štúdiách a doplnených otvorenou rozšírenou štúdiou, celkovo na 40 pacientoch s diagnózou Fabryho choroby. Pacienti dostávali Replagal v odporúčanej dávke 0,2 mg/kg. Dvadsaťpäť pacientov, ktorí dokončili prvú štúdiu, vstúpilo do rozšírenej štúdie. Po šesťmesačnej liečbe, vyhodnocovanej metódou Brief Pain Inventory (validovaná stupnica na meranie bolesti), sa u pacientov liečených Replagalom zaznamenalo významné zníženie bolesti v porovnaní s placebom ($p = 0,021$). Toto zníženie bolo spojené s významnou redukciou užívania liekov na chronické neuropatické bolesti a počtu dní užívania liekov proti bolesti. Pri následných štúdiách na pediatrických pacientmi vo veku nad 7 rokov mužského pohlavia bolo zníženie bolesti pozorované po 9 a 12 mesiacoch liečby Replagalom v porovnaní s východiskovými údajmi pred liečbou. Toto zníženie bolesti pretrvávalo počas 4. roka liečby Replagalom u 9 pacientov (u pacientov 7 – 18 rokov)

Dvanásť až 18 mesiacov liečby Replagalom malo za následok zvýšenie kvality života (QoL), hodnotenej použitím validovaných nástrojov.

Po 6 mesiacoch liečby Replagalom sa renálne funkcie stabilizovali, zatiaľ čo u pacientov užívajúcich placebo došlo k ich poklesu. Na rozdiel od pacientov liečených placebom, bioptické preparáty obličiek u pacientov liečených Replagalom poukázali na významné zvýšenie podielu normálnych glomerulov a významné zníženie podielu glomerulov s mezangiálnym rozšírením. Po 12 až 18-mesačnej udržiavacej liečbe Replagal zlepšil renálne funkcie merané pomocou glomerulárnej filtrácie (GFR) na báze inulínu o $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p = 0,030$). Dlhodobejšia terapia (48-54 mesiacov) zabezpečila stabilizáciu GFR u pacientov mužského pohlavia s normálnou GFR (≥ 90 ml/min/1,73 m²) na začiatku skúšok a so slabou až miernou dysfunkciou obličiek (GFR 60 až < 90 ml/min/1,73 m²), spomalenie rýchlosti poklesu funkcie obličiek a postupu do konečnej etapy ochorenia obličiek u pacientov s Fabryho chorobou mužského pohlavia so závažnejšou dysfunkciou obličiek (GFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m²).

V druhej štúdii pätnásť pacientov so zväčšením ľavej komory srdca absolvovalo šesťmesačnú placebo kontrolovanú štúdiu a bolo zaradených do rozšírenej štúdie. V tejto kontrolovanej štúdii sa zobrazením pomocou magnetickej rezonancie (NMR) preukázalo, že liečba Replagalom viedla k zníženiu hmotnosti ľavej komory o 11,5 g, zatiaľ čo u pacientov užívajúcich placebo sa hmotnosť ľavej komory zvýšila o 21,8 g. Okrem toho v prvej štúdii, na ktorej sa zúčastnilo 25 pacientov, po 12 až 18-mesačnej udržiavacej liečbe Replagalom došlo k významnému zníženiu hmotnosti srdca ($p < 0,001$). Podávanie Replagalu bolo spojené aj so zlepšenou myokardiálnou kontraktilitou, znížením priemernej dĺžky QRS komplexu sprevádzaným znížením hrúbky priehradky pri echokardiografii. U dvoch pacientov s blokádu pravého ramienka, zúčastňujúcich sa na štúdiách, sa stav po liečbe Replagalom vrátil späť do normálu. Následné otvorené štúdie preukázali významné zníženie hmotnosti ľavej komory oproti stavu na začiatku štúdie pri echokardiografii u pacientov s Fabryho chorobou mužského i ženského pohlavia po 24 až 36 mesiacoch liečby Replagalom. Zníženia hmotnosti ľavej komory pozorované pri echokardiografii pacientov s Fabryho chorobou mužského i ženského pohlavia v priebehu 24 až 36 mesiacov liečby Replagalom boli spojené s významným zlepšením príznakov hodnotených podľa NYHA a CCS u pacientov s Fabryho chorobou so závažným zlyhaním srdca alebo s anginóznymi príznakmi pri úvodnom vyšetrení.

Liečba Replagalom v porovnaní s placebom tiež znížila hromadenie Gb3. Po prvých 6 mesiacoch liečby sa v plazme, močovom sedimente a v bioptických preparátoch pečene, obličiek a srdca zaznamenalo priemerné zníženie približne o 20 – 50 %. Po 12 až 18-mesačnej liečbe sa v plazme a v močovom sedimente zaznamenalo zníženie o 50 – 80 %. Metabolické účinky boli tiež spojené aj s klinicky významným zvýšením hmotnosti, intenzity potenia a zvýšením energie. V zhode s klinickými účinkami Replagalu liečba enzýmom redukovala aj hromadenie Gb3 v bunkách rôznych tkanív, vrátane renálnych glomerulárnych a tubulárnych epitelových buniek, renálnych kapilárnych endotelových buniek (srdcové a dermálne kapilárne endotelové bunky sa neskúmali) a srdcových

myocytov. U pediatrických pacientov mužského pohlavia trpiacich Fabryho chorobou sa úroveň Gb3 v plazme znížila o 40 – 50 % po 6 mesiacoch liečby Replagalom 0,2 mg/kg a u 11 pacientov toto zníženie pretrvávalo počas celých 4 rokov liečby.

U pacientov, ktorí dobre znášajú infúzie, možno zvážiť podávanie infúzie Replagalu v domácom prostredí.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov mužského ≥ 7 rokov pohlavia s Fabryho chorobou môže byť hyperfiltrácia najvčasnejším prejavom postihnutia obličiek v tejto chorobe. Zníženie ich nadnormálnej eGFR bolo pozorované do 6 mesiacov od nasadenia liečby Replagalom. Po jednom roku liečby agalzidázou alfa 0,2 mg/kg každý druhý týždeň sa abnormálne vysoká eGFR v tejto podskupine znížila zo $143,4 \pm 6,8$ na $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² a tieto eGFR sa stabilizovali v štandardnom rozsahu v priebehu 4 rokov liečby Replagalom 0,2 mg/kg terapia, rovnako ako to bolo s eGFR u pacientov bez hyperfiltrácie.

Pediatrickí pacienti mužského pohlavia vo veku ≥ 7 rokov mali v úvode štúdie abnormálny srdcový tep a ten sa po 6 mesiacoch liečby Replagalom zlepšil u 15 chlapcov a toto zlepšenie pretrvávalo po celých 6,5 roka liečby Replagalom 0,2 mg/kg v otvorenej dlhodobej rozšírenej štúdií na 9 chlapcoch. U 9 chlapcov s hmotnosťou ľavej komory (left ventricular mass index, LVMI) indexovanou na výšku^{2,7} v normálnom rozsahu pre deti (< 39 g/m^{2,7} u chlapcov) v úvode štúdie, LVMI zostal stabilný na hladinách pod prahom hypertrofie ľavej komory (left ventricular hypertrophy, LVH) počas 6,5 roka liečby. V druhej štúdií, na 14 pacientoch vo veku ≥ 7 rokov, výsledky týkajúce sa variability srdcového tepu boli v súlade s predchádzajúcimi zisteniami. V tejto štúdií iba jeden pacient mal LVH na východiskovej hodnote a táto hodnota sa časom nemenila.

U pacientov vo veku 0 až 7 rokov existujú obmedzené údaje, ktoré nenaznačujú na žiadne špecifické problémy, čo sa týka bezpečnosti.

Štúdia u pacientov prechádzajúcich z liečby agalzidázou beta na Replagal (agalzidáza alfa)

100 pacientov [neliečených (n = 29) alebo v minulosti liečených agalzidázou beta, ktorí prešli na liečbu Replagalom (n = 71)] bolo liečených až do 30 mesiacov v otvorenej, nekontrolovanej štúdií. Analýza preukázala, že závažné nežiaduce udalosti boli hlásené u 39,4 % pacientov, ktorí prešli z liečby agalzidázou beta v porovnaní s 31,0 % u pacientov, ktorí pred vstupom do štúdie neboli v minulosti liečení. Pacienti, ktorí prešli z agalzidázy beta na liečbu Replagalom mali bezpečnostný profil v súlade s profilom pozorovaným pri iných klinických skúsenostiach. Reakcie spojené s infúziou sa vyskytli u 9 pacientov z neliečenej populácie (31,0 %) v porovnaní s 27 pacientmi z populácie, ktorá zmenila liečbu (38,0 %).

Štúdia s rôznou dávkovacou schémou

V otvorenej randomizovanej štúdií neboli zistené žiadne štatisticky významné rozdiely medzi dospelými pacientmi liečenými 0,2 mg/kg intravenózne každý druhý týždeň (n = 20) počas 52 týždňov a liečenými 0,2 mg/kg týždenne (n = 19) v priemernej zmene z východiskového indexu hmotnosti ľavej komory alebo iných koncových ukazovateľov (funkčný stav srdca, funkcia obličiek a farmakodynamická aktivita). Index hmotnosti ľavej komory zostal stabilný u každej liečebnej skupiny počas liečebného obdobia štúdie. Celkový výskyt závažných nežiaducich udalostí v závislosti od liečebnej skupiny nevykazoval žiadny zjavný účinok liečebnej schémy na profil závažných nežiaducich udalostí u rôznych liečebných skupín.

Imunogenita

U protilátok proti agalzidáze alfa sa nepreukázali žiadne významné klinické účinky v súvislosti s bezpečnosťou (napr. infúzne reakcie) alebo účinnosťou liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Jednotlivé dávky v rozsahu 0,007 – 0,2 mg enzýmu na jeden kilogram telesnej hmotnosti sa podávali dospelým pacientom mužského pohlavia v 20 – 40-minútových intravenózných infúziách, zatiaľ čo pacienti ženského pohlavia dostávali 0,2 mg enzýmu na jeden kilogram telesnej hmotnosti v 40 minútových infúziách. Dávkovanie enzýmu v podstate nemalo účinok na farmakokinetické vlastnosti. Po jednej intravenózne dávke 0,2 mg/kg vykazovala agalzidáza alfa dvojfázový profil distribúcie a vylučovania z obehu. Farmakokinetické parametre sa medzi pacientmi mužského a ženského pohlavia významne nelíšili. Polčas vylučovania proteínu z krvi predstavoval 108 ± 17 minút u mužov, v porovnaní s 89 ± 28 minútami u žien, a distribučný objem predstavoval približne 17 % telesnej hmotnosti u oboch pohlaví. Klírens normalizovaný na telesnú hmotnosť dosiahol u mužov 2,66 ml/min/kg, resp. 2,10 ml/min/kg u žien. Na základe podobnosti farmakokinetických vlastností agalzidázy alfa u mužov a žien sa predpokladá, že distribúcia proteínu v rozhodujúcich tkanivách orgánov bude u pacientov mužského i ženského pohlavia porovnateľná.

Po šiestich mesiacoch liečby Replagalom sa u 12 z 28 pacientov zaznamenala zmenená farmakokinetika vrátane zreteľne zvýšeného klírensu. Tieto zmeny boli spojené s tvorbou nízkeho titra protilátok proti agalzidáze alfa, avšak u pacientov zúčastnených na štúdiu neboli zaznamenané žiadne klinicky významné účinky na bezpečnosť ani na účinnosť liečby.

Na základe analýzy biopsie pečene dospelých pacientov s Fabryho chorobou pred a po podávaní je polčas prítomnosti enzýmu v tkanivách dlhší ako 24 hodín, pričom pečeň prijíma približne 10 % podanej dávky.

Agalzidáza alfa je proteín. Nepredpokladá, že sa viaže na proteíny. Predpokladá sa, že jej metabolická degradácia prebieha cestami bežnými pre iné proteíny, t.j. peptidovou hydrolýzou. Agalzidáza alfa pravdepodobne neinteraguje s inými liekmi.

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie agalzidázy alfa obličkami sa považuje za menej významnú cestu vylučovania, pretože farmakokinetické parametre ostávajú pri poruche funkcie obličiek nezmenené.

Porucha funkcie pečene

Pretože sa predpokladá, že proteín je metabolizovaný peptidovou hydrolýzou, porucha funkcie pečene by nemala klinicky významne ovplyvňovať farmakokinetiku agalzidázy alfa.

Pediatrická populácia

U detí (vo veku 7 – 18 rokov) sa Replagal podávaný v dávke 0,2 mg/kg uvoľňoval z obehu rýchlejšie ako u dospelých. Priemerný klírens Replagalu u detí (7 – 11 rokov), adolescentov (12 – 18 rokov) a u dospelých sa rovnal 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg a 2,3 ml/min/kg, v zodpovedajúcom poradí. Farmakodynamické údaje nasvedčujú, že pri dávke 0,2 mg/kg Replagalu sú poklesy Gb3 v plazme u adolescentov a malých detí viac-menej porovnateľné (pozri časť 5.1).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nepredpokladajú sa potenciálne genotoxické ani karcinogénne účinky. Štúdie reprodukčnej toxicity na samiciach krýs a králikov nepreukázali žiadne účinky na graviditu ani na vývoj plodu. Nevykonali sa žiadne štúdie zamerané na pôrod alebo na peri/postnatálny vývoj. Nie je známe, či Replagal prechádza cez placentu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E339)
polysorbát 20 (E432)
chlorid sodný
hydroxid sodný (E524)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Bola preukázaná chemická a fyzická stabilita pri použití do 24 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska by sa mal prípravok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Spravidla sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, ak sa riedenie neuskutočňuje v kontrolovanom a aseptickom prostredí.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

3,5 ml infúzneho koncentrátu v 5 ml injekčnej liekovke (sklo typu 1) s butylovou gumenou zátkou s fluóro-živcovým povlakom, s jednodielnym hliníkovým tesnením a vyklápacím viečkom. Balenia po 1, 4 alebo 10 injekčných liekovkách v papierovej skladačke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

- Vypočítajte dávku a potrebný počet injekčných liekoviek Replagalu.
- Akúkoľvek zmenu dávkovania môže vykonať len ošetrojúci lekár.
- Rozried'íte celkový objem požadovaného koncentrátu Replagalu v 100 ml infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Na zabezpečenie sterility pripravených roztokov sa musí postupovať opatrne, pretože Replagal neobsahuje žiadne konzervačné ani bakteriostatické látky; musia sa dodržiavať aseptické podmienky. Po zriedení treba roztok jemne premiešať, nie pretrepať.
- Pretože nie sú prítomné žiadne konzervačné látky, odporúča sa začať podávanie čo najskôr po zriedení (pozri časť 6.3).
- Roztok sa má pred podávaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu sfarbenia.
- Iba na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50–58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Írsko
medinfoEMA@takeda.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/189/001-003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03/08/2001
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28/07/2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A
VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCI ZA
MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

Shire Human Genetic Therapies Inc.,
205 Alewife Brook Parkway
Cambridge, MA 02138
USA

Shire Human Genetic Therapies Inc.,
400 Shire Way
Lexington, MA 02421
USA

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Ak sa dátumy predloženia PSUR a aktualizácie RMP prekrývajú, možno ich predložiť v rovnakom čase.

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí súhlasiť s obsahom a formátom vzdelávacích materiálov na použitie Replagalu pri samopodávaní vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu s príslušnou národnou autoritou.

Edukačné materiály na používanie Replagalu sú zamerané na poskytovanie usmernení ako manažovať rizika reakcií spojených s infúziou a chyby v medikácii v dôsledku samopodávania/domácej infúzie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zaistiť, aby v každom členskom štáte, kde je Replagal uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať alebo používať Replagal, mali prístup k nasledujúcemu edukačnému balíčku alebo ho dostali:

- príručka pre zdravotníckych pracovníkov o samopodávaní Replagalu,
- príručka pre pacienta/opatrovateľa/zdravotníckeho pracovníka o samopodávaní Replagalu.

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov o samopodávaní Replagalu má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Kontrolný zoznam na určenie vhodnosti pacienta pred začatím samopodávania domácej infúzie:
 - pacient má dostatočný počet po sebe nasledujúcich dobre znášaných infúzií (žiadne reakcie spojené s infúziou) na klinike,
 - pacient sa považuje za medicínsky stabilného,
 - pacient v minulosti dodržiaval infúzny plán,
 - pacient súhlasil s podávaním Replagalu doma,
 - pacient a/alebo opatrovateľ bol vyškolený o súvisiacich rizikách, možných komplikáciách a požiadavke udržiavať otvorenú komunikáciu s ošetrovateľom vrátane kontaktných údajov v prípade núdze,
 - pacient a/alebo ošetrovateľ sa zdajú byť adekvátne vyškolení a sú si vedomý rizík samopodávania,
 - domácnosť pacienta je bezpečná (čisté, hygienické, skladovacie priestory na zásoby, lieky a núdzové lieky) a primerane vybavená,
 - zavedenie rýchlych a spoľahlivých komunikačných opatrení pre prípad, že sa vyskytnú problémy.
- Zdravotnícky pracovník musí zaistiť, ak je to potrebné, aby boli predpísané a ihneď dostupné lieky na minimalizáciu akéhokoľvek rizika, ktoré nastáva v prípade núdze, a aby pacient/opatrovateľ vedel, ako ich použiť.
- Je dôležité, aby mal pacient vždy nablízku opatrovateľa alebo zodpovednú dospelú osobu, ktorá bude môcť v prípade potreby upozorniť vás, ošetrojúceho lekára alebo lekársku pohotovosť.

- Poskytnite pacientovi/opatrovateľovi podrobné školenie o tom, ako identifikovať a manažovať reakcie spojené s infúziou, hypersenzitívne reakcie, chyby v medikácii a nežiaduce účinky.
- Poskytnite pacientovi/opatrovateľovi podrobné školenie o postupoch podávania Replagalu, ako aj informácie o dávkovaní a rýchlosti infúzie, ktoré musia byť uvedené v infúznom denníku.
- Zdôraznite potrebu komunikácie pacienta/opatrovateľa s vami, ošetrojúcim lekárom, ohľadom akýchkoľvek udalostí počas infúzie a po nej a potrebu aktualizovať infúzny denník.
- Infúzny denník sa musí používať ako komunikačný nástroj počas celého samopodávania Replagalu.

Príručka pre pacienta/opatrovateľa/zdravotníckeho pracovníka o samopodávaní Replagalu má obsahovať nasledujúce dôležité prvky:

- Je dôležité, aby mal pacient vždy v blízkosti opatrovateľa alebo zodpovednú dospelú osobu, ktorá je v prípade potreby schopná upozorniť ošetrojúceho lekára alebo lekársku pohotovosť.
- Opis správnej techniky prípravy a podávania Replagalu vrátane vhodnej aseptickkej techniky.
- Je dôležité dodržiavať dávkovanie a rýchlosti infúzie predpísanú lekárom.
- Akékoľvek lieky, ktoré vám predpíše lekár ako premedikáciu alebo liečbu akýchkoľvek reakcií spojených s infúziou, majú byť dostupné doma. Je dôležité dodržiavať všetky pokyny týkajúce sa premedikácie alebo liečby závažných reakcií spojených s infúziou.
- Informácie o prejavoch a príznakoch reakcií súvisiacich s podávaním infúzie a odporúčané opatrenia na zvládnutie nežiaducich účinkov lieku, keď sa objavia príznaky.
- Infúzny denník musí slúžiť ako záznam o odporúčaných infúziách Replagalu a zjednodušiť pravidelné monitorovanie zdravotného stavu pacienta s cieľom zdokumentovať akékoľvek reakcie spojené s infúziou lieku vrátane hypersenzitívnych reakcií alergického typu pred, počas alebo po infúzií a akýchkoľvek chýb v medikácii.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ KARTÓNOVÝ OBAL / INJEKČNÁ LIEKOVKA 3,5 ML

1. NÁZOV LIEKU

Replagal 1 mg/ml infúzny koncentrát
agalzidáza alfa

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 3,5 mg agalzidázy alfa.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Monohydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E339), polysorbát 20 (E432), chlorid sodný, hydroxid sodný (E524), voda na injekcie.

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 x 3,5 ml injekčná liekovka s infúznym koncentrátom
4 x 3,5 ml injekčné liekovky s infúznym koncentrátom
10 x 3,5 ml injekčných liekoviek s infúznym koncentrátom

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Vnútrožilové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/189/001 1 injekčná liekovka
EU/1/01/189/002 4 injekčné liekovky
EU/1/01/189/003 10 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Replagal

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA 3,5 ML
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Replagal 1 mg/ml sterilný koncentrát
agalzidáza alfa
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

3,5 ml

6. INÉ

Uchovávať v chladničke.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Replagal 1 mg/ml infúzny koncentrát agalzidáza alfa

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je Replagal a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Replagal
3. Ako sa podáva Replagal
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Replagal
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Replagal a na čo sa používa

Liečivo v Replagale je agalzidáza alfa (1 mg/ml). Agalzidáza alfa predstavuje formu humánneho enzýmu α -galaktozidázy. Získava sa aktivovaním génu pre α -galaktozidázu A v bunkách. Enzým sa potom získava z buniek a pripravuje sa z neho sterilný infúzny koncentrát.

Replagal sa používa na liečenie dospelých pacientov, ako aj dospievajúcich a detí od veku 7 rokov, ktorí majú potvrdenú diagnózu Fabryho choroby. Používa sa pri dlhodobej substitučnej enzymatickej terapii, keď je hladina enzýmu v organizme neprítomná alebo znížená oproti normálu, ako je to pri Fabryho chorobe.

Po 6 mesiacoch liečby Replagal významne znížil bolesť u pacientov v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo. Replagal znížil hmotnosť ľavej komory u liečených pacientov v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo. Tieto výsledky nasvedčujú, že sa príznaky choroby zlepšujú, alebo že sa choroba stabilizuje.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Replagal

Nesmiete dostať Replagal

- ak ste alergický na agalzidázu alfa alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete dostávať Replagal, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak spozorujete ktorékoľvek z týchto účinkov počas infúzie alebo po jej skončení, musíte to okamžite oznámiť vášmu lekárovi:

- vysoká horúčka, triaška, potenie, zrýchlenie srdcového tepu;

- vracanie;
- závraty;
- žihľavka;
- opuchy rúk, nôh, členkov, tváre, perí, úst alebo hrdla, ktoré môžu spôsobovať ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní.

Váš lekár môže dočasne zastaviť infúziu (na 5 – 10 min), kým príznaky neustúpia, a potom znova pokračovať v infúzii.

Váš lekár môže liečiť príznaky aj inými liekmi (antihistaminiká alebo kortikosteroidy). Vo väčšine prípadov sa Replagal môže podávať aj pri výskyte týchto príznakov.

Ak pocítite závažnú alergickú reakciu (anafylaktického typu) bude podávanie Replagalu ihneď ukončené a váš lekár nasadí vhodnú liečbu.

Ak liečba Replagalom spôsobuje, že vaše telo produkuje protilátky, nezastavuje to účinnosť Replagalu a postupom času môžu protilátky vymiznúť.

Ak máte pokročilé ochorenie obličiek, liečba Replagalom môže mať obmedzený účinok na vaše obličky. Predtým, ako začnete používať Replagal, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Deti

Skúsenosti s použitím u detí vo veku 0 – 6 rokov sú obmedzené a preto nie je možné odporučiť žiadnu dávkovaciu schému pre túto vekovú skupinu.

Iné lieky a Replagal

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Povedzte svojmu lekárovi, ak používate lieky, ktoré obsahujú chlorochín, amiodarón, benochín alebo gentamycín. Existuje teoretické riziko zníženej aktivity agalzidázy alfa.

Tehotenstvo a dojčenie

Veľmi obmedzené klinické údaje u tehotných žien vystavených účinku Replagalu nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na matku ani na novorodenca.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po podávaní Replagalu môžete viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Replagal obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 14,2 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v jednej injekčnej liekovke. To sa rovná 0,7 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Replagal obsahuje polysorbát 20

Tento liek obsahuje 0,836 mg polysorbátu 20 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,22 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak vy/vaše dieťa máte/má nejaké známe alergie.

Vedenie záznamov

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, zdravotnícky pracovník má zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so zdravotníckym pracovníkom.

3. Ako sa podáva Replagal

Tento liek má podávať a dohliadať na jeho podanie iba príslušne kvalifikovaný personál, ktorý tiež vypočíta dávku, ktorá vám bude podaná. Zostávajúc pod dohľadom lekára, Replagal možno samopodávať (vy alebo váš ošetrovateľ) po príslušnom zaškolení ošetrojúcim lekárom a/alebo zdravotnou sestrou. Samopodávanie má prebiehať v prítomnosti zodpovednej dospeléj osoby.

Odporúčaná dávka je infúzia 0,2 mg na každý kilogram vašej telesnej hmotnosti. U osoby priemernej hmotnosti (70 kg) to zodpovedá približne 14 mg alebo 4 injekčným liekovkám (skleneným fľaštičkám) Replagalu.

Použitie u detí a dospelých

Pre deti a dospelých vo veku 7 až 18 rokov sa môže použiť dávka 0,2 mg/kg každý druhý týždeň.

Deti a dospelí môžu byť náchylnejší ako dospelí k reakciám spojeným s infúziou. Oznámte vášmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky počas infúzie.

Spôsob podania

Replagal sa musí pred podávaním rozriediť roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Po zriedení sa Replagal podáva do žily, spravidla do žily na ruke.

Infúzia sa podáva raz za dva týždne.

Každé podávanie Replagalu do žily trvá 40 minút. Vaša liečba bude prebiehať pod dohľadom lekára, ktorý sa špecializuje na liečbu Fabryho choroby.

Pre samopodávanie, dávka a rýchlosť podávanej infúzie sa nemajú meniť bez súhlasu ošetrojúceho lekára.

Ak použijete viac Replagalu, ako máte

Ak si myslíte, že ste použili viac Replagalu, ako ste mali, obráťte sa na svojho lekára.

Ak použijete menej Replagalu, ako máte

Ak si myslíte, že ste použili menej Replagalu, ako máte, obráťte sa na svojho lekára.

Ak zabudnete použiť Replagal

Ak ste vynechali infúziu Replagalu, obráťte sa na svojho lekára.

Ak prestanete používať Replagal

Neprestávajú používať Replagal bez toho, aby ste predtým kontaktovali svojho lekára. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak pocítite závažnú alergickú reakciu (anafylaktického typu) bude podávanie Replagalu ihneď ukončené a váš lekár nasadí vhodnú liečbu.

Väčšina vedľajších účinkov má mierny až stredne ťažký charakter. U viac ako 1 z 10 ľudí (frekvencia výskytu: veľmi časté) sa môže prejavíť reakcia na Replagal počas infúzie alebo po nej (reakcia spojená s infúziou). Medzi takéto reakcie patrí triaška, bolesť hlavy, nauzea, horúčka, unavenosť, poruchy rovnováhy, sťažené dýchanie, tras, kašeľ a vracanie. Niektoré účinky však môžu byť závažné a môžu si vyžadovať liečenie. Reakcie spojené s infúziou postihujúce srdce, vrátane ischémie srdcového svalu a zlyhania srdca sa môžu vyskytnúť u pacientov s Fabryho chorobou postihujúcou štruktúru srdca (frekvencia výskytu: neznáme (z dostupných údajov)). Váš lekár môže dočasne zastaviť infúziu (5 – 10 minút) pokiaľ nezmiznú príznaky a potom ju znovu začať. Váš lekár môže tiež liečiť príznaky inými liekmi (antihistaminikami alebo kortikosteroidmi). Vo väčšine prípadov môžete dostať Replagal i napriek výskytu týchto príznakov.

Zoznam ostatných vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí):

- opuch v tkanive (napr. nôh, ruky)
- mravčenie alebo necitlivosť alebo bolesti prstov rúk alebo nôh
- zvonenie v ušiach
- búšenie srdca
- bolesti hrdla
- bolesť brucha, hnačka
- vyrážky
- bolesť chrbta alebo končatiny, bolesť svalov, bolesť kĺbov
- bolesti hrudníka, príznaky prechladnutia, horúčka, pocit nevoľnosti

Časté (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 ľudí):

- zmena chuti jedla, predĺženie spánku
- slzenie očí
- zvýšené zvonenie v ušiach
- zrýchlenie srdcového tepu, problémy so srdcovým rytmom
- zvýšený krvný tlak, nízky krvný tlak, návaly tepla do tváre (sčervenenie)
- chrapot alebo nepriedušnosť hrdla, výtok z nosa
- diskomfort brucha
- akné, sčervenenie alebo svrbenie alebo škvrnitosť kože, nadmerné potenie
- nepohodlie svalov a kostí, opuchnutie končatín alebo kĺbov
- precitlivenosť
- zovretie hrudníka, zvýšený pocit nedostatku energie, pocit chladu alebo tepla, symptómy podobné chrípke, pocit nepohodlia

Menej časté (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 zo 100 ľudí):

- ťažká alergická (anafylaktická) reakcia
- abnormálny mrkavý reflex
- zrýchlenie srdcového tepu
- nízka hladina kyslíka v krvi a neprijemné sekréty v hrdle
- zmena čuchu
- hromadenie vody pod kožou môže viesť k opuchnutiu častí tela, čipkovitému zafarbeniu kože, napr. na nohe
- pocit ťažoby
- vyrážky v mieste injekcie

Deti a dospelí

Vedľajšie účinky hlásené u detí boli vo všeobecnosti podobné tým, ktoré boli hlásené u dospelých. Avšak, reakcie spojené s infúziou (horúčka, sťažené dýchanie, bolesť hrudníka) a zvýšená bolestivosť sa vyskytovali častejšie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Replagal

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C)

Nepoužívajte Replagal, ak spozorujete zmenu farby alebo prítomnosť iných cudzích častíc.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Replagal obsahuje

- Liečivo je agalzidáza alfa. Jeden ml Replagalu obsahuje 1 mg agalzidázy alfa.
- Ďalšie zložky sú monohydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E339), polysorbát 20 (E432), chlorid sodný, hydroxid sodný (E524), voda na injekcie. Pozri časť 2 „Replagal obsahuje sodík“ a „Replagal obsahuje polysorbát 20“.

Ako vyzerá Replagal a obsah balenia

Replagal je infúzny koncentrát. Váš liek sa dodáva v injekčných liekovkách obsahujúcich 3,5 mg/3,5 ml agalzidázy alfa. Dodávajú sa balenia po 1, 4 alebo 10 injekčných liekovkách v škatuľke. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMA@takeda.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMA@takeda.com

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na používanie, manipuláciu a likvidáciu

Liečba Replagalom musí prebiehať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečením pacientov s Fabryho chorobou alebo s inými dedičnými metabolickými ochoreniami.

Replagal sa podáva v dávke 0,2 mg/kg telesnej hmotnosti raz za dva týždne intravenóznou infúziou počas 40 minút.

1. Vypočítajte dávku a potrebný počet injekčných liekoviek Replagalu.
2. Rozried'te celkový objem požadovaného koncentrátu Replagalu v 100 ml infúzneho roztoku 9 mg/ml chloridu sodného (0,9 % hm.). Na zabezpečenie sterility pripravených roztokov sa musí postupovať opatrne, pretože Replagal neobsahuje žiadne konzervačné ani bakteriostatické látky. Musia sa dodržiavať aseptické podmienky. Po zriedení treba roztok jemne premiešať, nie pretrepať.
3. Roztok sa má pred podávaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu sfarbenia.
4. Infúzny roztok sa podáva v priebehu 40 minút pomocou intravenózne súpravy s integrovaným filtrom. Pretože nie sú prítomné žiadne konzervačné látky, odporúča sa začať podávanie čo najskôr. Bolo však preukázané, že pri teplote 25 °C si roztok zachováva chemickú a fyzikálnu stabilitu počas 24 hodín.
5. Nepodávajte súbežne s Replagalom iné lieky pomocou tej istej intravenózne súpravy.
6. Iba na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.