

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Replagal 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

Replagal jest podawany w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień, we wlewach dożylnych trwających około 40 minut.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

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

### *Dzieci i młodzież*

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

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

### Sposób podawania

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

Podawać roztwór we wlewie przez okres 40 minut używając dostępu dożylnego z filtrem.

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### *Reakcje idiosynkratyczne związane z infuzją*

U 13,7 % dorosłych pacjentów leczonych produktem Replagal podczas badań klinicznych występowały objawy nadwrażliwości typu alergicznego związane z wlewem. U czterech z 17 (23,5 %) pacjentów pediatrycznych w wieku  $\geq 7$  lat włączonych do badań klinicznych wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z infuzją w trakcie okresu leczenia obejmującego 4,5 roku (średni czas trwania leczenia wynosi około 4 lat). U trzech z 8 (37,5 %) pacjentów pediatrycznych w wieku  $< 7$  lat wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z infuzją w trakcie średniego okresu obserwacji wynoszącego 4,2 roku. Najczęstszymi objawami były dreszcze, ból głowy, nudności, gorączka, zaczerwienienie twarzy i zmęczenie. Ciężkie reakcje na wlew występowały niezbyt często: zgłaszano objawy takie jak gorączka, dreszcze, częstoskurcz, wysypka, nudności/wymioty, obrzęk angioneurotyczny z uczuciem ucisku w gardle, świst oddechowy i opuchnięcie języka. Inne objawy związane z wlewem mogą obejmować zawroty głowy i nadmierne pocenie się. Przegląd zdarzeń sercowych wykazał, że reakcje infuzyjne mogą wiązać się ze stresem hemodynamicznym uruchamiającym zdarzenia sercowe u pacjentów z istniejącymi wcześniej sercowymi objawami choroby Fabry'ego.

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

### *Reakcje nadwrażliwości*

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

### *Przeciwciała przeciwko białku*

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

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

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

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Replagal przenika do mleka ludzkiego. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywaniu leku lub karmiącym.

### Płodność

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

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane, zaobserwowane u 177 pacjentów leczonych produktem Replagal w badaniach klinicznych, w tym 21 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w wywiadzie, 24 pacjentów pediatrycznych (7 – 17 lat) i 17 pacjentek oraz spontaniczne zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Informacje przedstawiono za pomocą klasyfikacji według układów narządowych i częstości (bardzo często  $\geq 1/10$ ; często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; niezbyt często  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ). Działania niepożądane umieszczone w kategorii o częstości „nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)” pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Występowanie zdarzenia u pojedynczego pacjenta jest określone jako niezbyt częste z punktu widzenia liczby leczonych pacjentów. U każdego pacjenta może wystąpić kilka działań niepożądanych.

Stwierdzono następujące działania niepożądane po podaniu agalzydazy alfa:

<b>Tabela 1</b>				
<b>Klasyfikacja według układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>			
	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Nie znana</b>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		obrzęki obwodowe		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból neuropatyczny, drżenie, hipersomnia, niedoczulica, parestezje	omamy węchowe	
Zaburzenia oka		pogorszony odruch rogówki, wzmożone łzawienie		
Zaburzenia ucha i błędnika		szum w uszach, nasilony szum w uszach		
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatanie serca		arytmie serca (migotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe, tachyarytmia) choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	nagłe zaczerwienienie twarzy	nadciśnienie		niedociśnienie

<b>Tabela 1</b>				
<b>Klasyfikacja według układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>			
	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbędnie często</b>	<b>Nie znana</b>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, chrypka, zespół cieśni gardłowej, duszność, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, nasilona wydzielina w gardle, wyciek wodnisty z nosa	zmniejszone nasycenie tlenem	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	biegunka, wymioty, bóle brzucha/dyskomfort		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, wysypka rumieniowa, świąd, wyprysk, sinica marmurkowata	obrzęk angioneurotyczny, wysypka	nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		uczucie dyskomfortu w obrębie mięśni i kości, bóle mięśniowe, ból pleców, bóle kończyn, obrzęk obwodowy, ból stawów, obrzęki stawów	uczucie ciężkości	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	dreszcze, gorączka, ból i uczucie dyskomfortu, zmęczenie	nasilenie zmęczenia, uczucie gorąca, uczucie zimna, astenia, bóle w klatce piersiowej, uczucie ucisku w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, wysypka w miejscu podania, złe samopoczucie		

Patrz także punkt 4.4.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

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

### *Pacjenci z chorobami nerek*

Niepożądane działania związane ze stosowaniem leku zgłaszane u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w wywiadzie były podobne do objawów zgłaszanych u ogólnej populacji pacjentów.

### *Dzieci i młodzież*

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

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Wiązało się to ze znaczącym zmniejszeniem ilości leków przeciwbólowych stosowanych w przewlekłym bólu neuropatycznym i liczbą dni, w których leczono ból.

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

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

Po 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Replagal ustabilizowała się czynność nerek w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo, u których czynność nerek pogorszyła się. Biopsja nerek pacjentów leczonych produktem Replagal ujawniła znaczące zwiększenie frakcji prawidłowych kłębuszków nerkowych i znaczące zmniejszenie frakcji kłębuszków nerkowych z poszerzeniem mezangialnym, czego nie stwierdzono w biopsji pacjentów otrzymujących placebo. Po 12 - 18 miesiącach leczenia podtrzymującego produktem Replagal poprawiła się czynność nerek, którą mierzono na podstawie współczynnika filtracji kłębuszkowej inuliny o  $8,7 \pm 3,7$  ml/min ( $p=0,030$ ). Leczenie trwające dłużej (48-54 miesiące) powodowało stabilizację GFR u pacjentów płci męskiej z prawidłowym wynikiem wyjściowym GFR ( $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR od 60 do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz spowolnienie pogorszenia czynności nerek i progresji do wystąpienia schyłkowej choroby nerek u pacjentów płci męskiej z chorobą Fabry'ego, z cięższymi zaburzeniami czynności nerek (GFR od 30 do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

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



W przypadku pacjentów dobrze tolerujących wlew produktu Replagal można brać pod uwagę podawanie produktu w domu.

#### *Dzieci i młodzież*

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

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

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

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

#### *Badanie z różnymi schematami dawkowania*

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

#### *Immunogenność*

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

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

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

### *Dzieci i młodzież*

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

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

- Należy obliczyć dawkę i liczbę potrzebnych fiolek produktu Replagal
- Rozcieńczyć całą objętość potrzebnego koncentratu produktu Replagal w 100 ml 0,9 % roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do infuzji. Należy dbać o zachowanie jałowości przygotowywanego roztworu, gdyż Replagal nie zawiera żadnych środków konserwujących lub bakteriostatycznych. Należy przestrzegać zasad aseptyki. Po rozcieńczeniu należy delikatnie wymieszać roztwór, ale go nie wstrząsać.
- Produkt nie zawiera środka konserwującego, dlatego zaleca się, aby jego podawanie rozpocząć zaraz po rozcieńczeniu, tak szybko jak to jest możliwe.
- Przed podaniem roztwór należy obejrzeć w celu wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i zmiany barwy.

- Roztwór produktu Replagal przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Shire Human Genetic Therapies AB  
Vasagatan 7  
111 20 Stockholm  
Szwecja

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/189/001-003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03/08/2001  
Data ostatniego przedłużenia: 03/08/2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

**A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
5 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlandia

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

**E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

Nie dotyczy.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE / FIOŁKA 3,5 ml****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Replagal 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
Agalzydaza alfa

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna fiołka zawiera 3,5 mg agalzydazy alfa

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan jednowodny  
polisorbata 20  
sodu chlorek  
sodu wodorotlenek  
woda do wstrzykiwań

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 x 3,5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji  
4 x 3,5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji  
10 x 3,5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie dożylnie  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shire Human Genetic Therapies AB  
Vasagatan 7  
111 20 Stockholm  
Szwecja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/01/189/001  
EU/1/01/189/002  
EU/1/01/189/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA 3,5 ml**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Replagal 1 mg/ml koncentrat jałowy  
Agalzydaza alfa  
Podanie dożylnie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3,5 ml

**6. INNE**

Przechowywać w lodówce

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Replagal 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji** Agalzydaza alfa

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest Replagal i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Replagal
3. Jak podawany jest lek Replagal
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Replagal
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest Replagal i w jakim celu się go stosuje**

Substancją czynną leku Replagal jest agalzydaza alfa (1 mg/ml). Agalzydaza alfa jest rodzajem ludzkiego enzymu  $\alpha$ -galaktozydazy. Wytwarzana jest poprzez aktywację genu warunkującego wytwarzanie  $\alpha$ -galaktozydazy A w komórkach. Następnie enzym wyodrębniany jest z komórek i przygotowywany w postaci jałowego koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Replagal stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentów oraz młodzieży i dzieci w wieku od 7 lat z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego. Jest on stosowany w długotrwałej terapii zastępczej, gdy brak enzymu lub poziom enzymu w organizmie jest mniejszy niż normalnie, tak jak ma to miejsce w chorobie Fabry'ego.

Po sześciomiesięcznym leczeniu lek Replagal znacznie zmniejszył ból u pacjentów w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (imitacja leku). W porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, lek Replagal zmniejszył masę lewej komory serca u pacjentów leczonych. Te wyniki sugerują, że objawy choroby ulegają złagodzeniu lub choroba staje się stabilna.

#### **2. Informacje ważne przed podaniem leku Replagal**

##### **Kiedy nie przyjmować leku Replagal**

- Jeśli pacjent ma uczulenie na agalzydazę alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Replagal, należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli u pacjenta wystąpiły którekolwiek z poniższych objawów podczas podawania wlewu lub po

wlewie, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi:

- wysoka gorączka, dreszcze, pocenie się, szybkie bicie serca;
- wymioty;
- zawroty głowy;
- pokrzywka;
- obrzęk dłoni, stóp, kostek u nóg, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła mogący utrudniać połykanie lub oddychanie.

Lekarz może chwilowo zatrzymać infuzję (5-10 minut) aż do ustąpienia objawów, a następnie ponownie ją rozpocząć. Ponadto lekarz może leczyć objawy przy pomocy innych leków (leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy). W większości przypadków, pomimo wystąpienia takich objawów, Replagal będzie nadal podawany pacjentowi.

Jeśli wystąpią silne odczyny alergiczne (typu anafilaktycznego), należy natychmiast przerwać podawanie leku Replagal i lekarz rozpocznie odpowiednie leczenie.

Jeśli leczenie lekiem Replagal spowoduje tworzenie w organizmie pacjenta przeciwciał, nie wpłynie to na działanie leku Replagal a przeciwciała mogą zniknąć z czasem.

W przypadku zaawansowanej choroby nerek, pacjent może stwierdzić, że leczenie lekiem Replagal ma ograniczony wpływ na nerki. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Replagal, należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

### **Dzieci**

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci w wieku od 0 do 6 lat jest ograniczone i dlatego nie można zalecić żadnej dawki dla dzieci w tej grupy wiekowej.

### **Replagal a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające chlorochinę, amiodaron, benzochinę lub gentamycynę. Istnieje teoretyczne ryzyko zmniejszenia aktywności agalzydazy alfa.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania leku Replagal w czasie ciąży nie wykazały niepożądanego działania leku na matkę i nowo narodzone dziecko.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas przyjmowania leku Replagal można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny.

## **3. Jak stosować lek Replagal**

Lek powinien być podawany i nadzorowany przez odpowiednio wyszkolony personel, który będzie również obliczać dawkę, która ma być podana pacjentowi.

Zalecana dawka stosowana we wlewie to 0,2 mg na kg masy ciała. Stanowi to około 14 mg lub 4 fiołki (opakowania szklane) leku Replagal na masę ciała przeciętnego człowieka (70 kg).

## **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

U dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 18 lat można stosować dawkę 0,2 mg/kg mc. co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież mogą być bardziej podatne na występowanie reakcji związanej z infuzją niż dorośli. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane podczas podawania pacjentowi infuzji, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

## **Sposób podawania**

Przed podaniem Replagal musi być rozcieńczony w 0,9 % roztworze chlorku sodu (9 mg/ml). Po rozcieńczeniu Replagal podaje się we wlewie dożylnym. Zwykle jest podawany do żyły w przedramieniu.

Wlew powinien odbywać się co dwa tygodnie.

Każdy dożylny wlew leku Replagal trwa około 40 minut. Leczenie powinno być nadzorowane przez lekarza wyspecjalizowanego w leczeniu choroby Fabry'ego.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna (typu anafilaktycznego), podawanie leku Replagal zostanie natychmiast przerwane a lekarz rozpocznie odpowiednie leczenie.

Większość objawów niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. U około 1 na 7 pacjentów (częstość określana jako „bardzo często”) mogą wystąpić niepożądane objawy w czasie podawania wlewu leku Replagal lub po jego zakończeniu (reakcja związana z infuzją). Objawy te obejmują dreszcze, ból głowy, nudności, gorączkę, zaczerwienienie twarzy, zmęczenie, niskie ciśnienie krwi, niestabilność, nadmierne pocenie się, duszność, świąd, drżenie, kaszel i wymioty. Niektóre objawy mogą być ciężkie i mogą wymagać leczenia.

Reakcje związane z infuzją dotyczące serca, w tym zaburzenia rytmu serca, niedokrwienie mięśnia sercowego i niewydolność serca mogą występować u pacjentów z chorobą Fabry'ego obejmującą strukturę serca (częstość „nie znana” (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Lekarz może zalecić tymczasowe wstrzymanie infuzji (5 - 10 min.) do ustąpienia tych objawów, a następnie wznowić infuzję. Lekarz może również zalecić leczenie tych objawów innymi lekami (leki antyhistaminowe lub kortykosteroidy). W większości przypadków nadal można podawać lek Replagal, nawet jeśli występują takie objawy.

Lista pozostałych działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób):

- ogólny ból lub uczucie dyskomfortu.

Częste działania niepożądane (mogą występować nie więcej niż u 1 na 10 osób):

- mrowienie lub drętwienie lub ból palców rąk lub stóp, zmiana odczuwanego smaku pokarmów, łzawienie oczu, nieprawidłowy odruch mrugania, dzwonienie w uszach, dreszcze, wydłużony sen
- kołatanie serca, przyspieszone bicie serca, podwyższenie ciśnienia krwi
- kaszel, uczucie bólu lub ucisku w klatce piersiowej, chrypka, ból lub uczucie ucisku w gardle, lepka wydzielina w gardle, katar, objawy przeziębienia
- wymioty, ból brzucha lub dyskomfort, biegunka

- trądzik, zaczerwieniona, swędząca lub plamista skóra, wysypka w miejscu podania
- ból pleców lub ból kończyn, ból mięśni, ból stawów, uczucie dyskomfortu dotyczące mięśni i kości, obrzęk kończyn lub stawów
- uczucie zimna lub gorąca, objawy grypopodobne, mdłości, uczucie braku energii

Niezbyt częste działania niepożądane: mogą wystąpić u mniej niż 1 pacjenta na 100:

- ciężka reakcja uczuleniowa (typu anafilaktycznego)

### **Dzieci i młodzież**

Działania niepożądane obserwowane u dzieci były na ogół podobne do tych obserwowanych u dorosłych. Jednak częściej występowały reakcje związane z infuzją (gorączka, duszność, ból w klatce piersiowej) i nasilenie bólu.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Replagal**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie stosować leku Replagal, jeśli zauważy się zmianę barwy lub obecność zanieczyszczeń.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Replagal**

- Substancją czynną leku jest agalzydaza alfa. Każdy ml leku Replagal zawiera 1 mg agalzydazy alfa.
- Pozostałe składniki to:
  - sodu diwodorofosforan jednowodny
  - polisorbat 20
  - sodu chlorek
  - sodu wodorotlenek
  - woda do wstrzykiwań

### **Jak wygląda lek Replagal i co zawiera opakowanie**

Replagal jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Lek jest dostępny we fiolkach zawierających 3,5 mg/ 3,5 ml agalzydazy alfa. Dostępne wielkości opakowań zawierają 1, 4 lub 10 fiolek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.



## **Podmiot odpowiedzialny**

Shire Human Genetic Therapies AB  
Vasagatan 7  
111 20 Stockholm  
Szwecja

## **Wytwórca**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
5 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlandia

## **Data ostatniej aktualizacji ulotki**

## **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

## **Wskazówki dotyczące stosowania, podawania i utylizacji (niszczenia) leku**

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

Replagal jest podawany w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień, we wlewach dożylnych trwających około 40 minut.

1. Należy obliczyć dawkę i liczbę potrzebnych fiolek leku Replagal.
2. Należy rozcieńczyć całą objętość potrzebnego koncentratu leku Replagal w 100 ml 0,9 % roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do infuzji. Należy dbać o zachowanie jałowości przygotowywanego roztworu, gdyż Replagal nie zawiera żadnych środków konserwujących lub bakteriostatycznych. Należy przestrzegać zasad aseptyki. Po rozcieńczeniu należy delikatnie wymieszać roztwór, ale go nie wstrząsać.
3. Przed podaniem należy obejrzeć roztwór w celu wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i zmiany barwy.
4. Podawać roztwór we wlewie przez okres 40 minut używając dostępu dożylnego z filtrem. Ponieważ produkt nie zawiera środka konserwującego, zaleca się, aby podawanie leku rozpocząć tak szybko jak to możliwe. Wykazano jednak trwałość chemiczną i fizyczną rozcieńczonego roztworu w temperaturze 25°C przez 24 godziny.
5. Nie podawać produktu Replagal z innymi lekami przez ten sam dostęp dożylny.
6. Roztwór leku Replagal przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.