

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REPLAGAL 1mg/ml İnfüzyon İçin Konsantre Çözelti İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml infüzyon için konsantre çözelti 1mg agalsidaz alfa içerir.

İnsan hücre kültüründe genetik mühendislik teknolojisi ile üretilen agalsidaz alfa, bir insan proteini olan α -galaktosidaz A'dır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum fosfat monobazik, monohidrat

Polisorbat 20

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için steril konsantre çözelti.

Berrak ve renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Replagal, Fabry hastalığı (α - galaktosidaz A eksikliği) tanısı konmuş hastaların uzun süreli enzim yerine koyma tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Replagal tedavisi, Fabry hastalığı ya da diğer kalıtsal metabolik hastalıklar konusunda deneyimli bir doktor gözetiminde yapılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :

Replagal her 2 haftada bir 0.2 mg/kg vücut ağırlığı dozunda 40 dakikalık sürede intravenöz infüzyonla uygulanır.

Uygulama Şekli:

Uygulamadan önce seyreltilmesine dair açıklamalar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

İnfüzyon çözeltisini 40 dakikalık sürede IV yoldan integral bir filtre ile uygulayınız.

Replagal'i aynı intervenöz hatta başka bir ilaçla birlikte aynı anda uygulamayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılmış çalışmalar yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

İleri derecede böbrek hasarı durumunda (eGFR<60mL/dak) enzim yerine koyma tedavisinin böbrek cevabı sınırlı olabilir. Böbrek nakli yapılmış veya diyaliz hastalarıyla ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır, doz uyarı tavsiye edilmez.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklardaki deneyim sınırlıdır. 0-6 yaş arası çocuklarda yapılan çalışma yoktur ve güvenilirlik ve etkililiği yeterli olarak tespit edilmediğinden bu hastalarda tavsiye edilen bir doz rejimi yoktur. 7-18 yaş arası çocuklarda kısıtlı sayıdaki klinik veriler, optimal bir doz rejimi tavsiyesini mümkün kılmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). Bu popülasyonda, 0.2 mg/kg Replagal uygulaması ile yapılan 6 aylık çalışmada beklenmeyen güvenilirlik sorunlarıyla karşılaşılmadığından bu doz rejimi 7-18 yaş arası çocuklarda tavsiye edilir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üzerindeki hastalarda yapılmış çalışmalar yoktur ve hastalarda önerilebilecek güvenli ve etkili bir doz rejimi henüz tespit edilememiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da formülündeki diğer maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnfüzyona bağlı idiyosenkrotik reaksiyonlar:

Replagal ile yapılan klinik çalışmalarda tedavi edilen hastaların %13,7'si infüzyona bağlı idiyosenkrotik reaksiyonlar göstermiştir. Klinik çalışmaya katılan ve 7 yaşından büyük olan 17 pediyatrik hastanın 4'ünde (%23.5) 4.5 yıllık tedavi süresince (ortalama tedavi süresi yaklaşık 4 yıl) en az bir infüzyon reaksiyonu görülmüştür. Yedi yaşın altındaki 8 hastanın 3'ünde (%37.5) ortalama 4.2 yıllık gözlem süresi içinde en az bir infüzyon reaksiyonu görülmüştür. En sık görülen semptomlar rigor, baş ağrısı, bulantı, yüksek ateş, yüz kızarması ve bitkinliktir. Ciddi infüzyon reaksiyonları seyrek olarak rapor edilmiştir; rapor edilen semptomlar yüksek ateş, rigor, taşikardi, ürtiker, bulantı/kusma, boğazda sıkılma hissi ile birlikte anjiyönötik ödem, stridor ve dilde şişmedir. İnfüzyona bağlı diğer semptomlar arasında başdönmesi ve hiperhidroz bulunabilir. Fabry hastalığının kendine özgü kardiyak belirtilerine önceden sahip olan hastalarda, infüzyon reaksiyonlarının hemodinamik stresin kardiyak olayları tetiklenmesiyle ilintili olabileceği kardiyak olayların incelenmesi ile gösterilmiştir. Bu tür reaksiyonlar genellikle Replagal tedavisinin başlangıcından sonraki ilk 2-4 ay içinde görülür, daha sonra (1 yıldan sonra) rapor edildiği de olmuştur. Bu etkiler zamanla azalmıştır. Eğer hafif ya da orta şiddette akut infüzyon reaksiyonları meydana gelirse hemen uygun önlemler alınarak tıbbi girişimde bulunulmalıdır. İnfüzyon, semptomlar gerilemeye başlayıncaya kadar geçici olarak kesilebilir (5-10 dakika) ve daha sonra tekrar başlatılabilir. Hafif ve geçici etkiler tıbbi tedaviyi ya da infüzyonun kesilmesini gerektirmeyebilir. Ayrıca, infüzyondan 1 ila 24

saat önce antihistaminikler ve/veya kortikosteroidlerle oral ya da intravenöz ön tedavi uygulaması, bu vakalarda daha sonra semptomatik tedavi gerektiren reaksiyonları önleyebilir.

Alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Diğer herhangi bir intravenöz protein ürününde olduğu gibi alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları olasıdır. Eğer şiddetli alerjik ya da anafilaktik tipte reaksiyonlar oluşursa Replagal uygulaması derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlanmalıdır. Acil tedavi için güncel tıbbi standartlar uygulanmalıdır.

Proteine karşı oluşan IgG antikorları:

Diğer bütün protein ürünlerinde olduğu gibi, hastalar proteine karşı IgG antikor geliştirebilir. Replagal ile tedavi edilen erkek hastaların yaklaşık %24'ünde düşük titrasyonda IgG antikor cevabı gözlenmiştir. Kısıtlı bilgiye göre bu yüzdenin erkek pediatrik popülasyonda daha düşük (%7) olduğu bulunmuştur. Bu IgG antikorlarının gelişimi tedavinin yaklaşık 3 – 12 ay sonrasında gözlenmiştir. Tedavinin 12–54 ay sonrasında, Replagal ile tedavi edilen hastaların %7'sinde zaman içerisinde IgG antikorlarının kaybolmasıyla ortaya çıkan immünolojik tolerans gelişimi görülürken %17'sinde antikor hala pozitifdir. Geri kalan %76'sı antikor negatif olarak kalmıştır. Yedi yaşından büyük pediatrik hastalarda erkeklerin 1/16'sı testlerde IgG anti-agalsidaz-alfa antikorları pozitif çıkmıştır. Bu hastada istenmeyen etki insidansında görünür bir artış olmamıştır. Yedi yaşın altındaki pediatrik hastalarda erkeklerin 0/7'sinde IgG anti-agalsidaz alfa antikorları pozitifdir. Replagal alan hastaların hiçbirinde IgE antikorları bulunmamıştır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

İleri derecede böbrek hasarı durumunda, olası altta yatan irreversibl patolojik değişikliklere bağlı olarak enzim yerine koyma tedavisinin böbrek cevabı kısıtlı olabilir. Bu gibi durumlarda, böbrek fonksiyonlarının kaybı, hastalığın doğal seyrinin beklenen oranı içinde kalır. Bu ürün her flakonda 23 mg'dan (1 mmol) daha az sodyum içermektedir, yani esasında "sodyum içermez" olarak da kabul edilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Replagal intrasellüler α -galaktozidaz aktivitesini inhibe etme potansiyeli olan klorokin, amiodaron, benokin ya da gentamisin gibi ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Bir enzim olarak α -galaktozidaz A'nın sitokrom P450 ile ilişkili ilaç-ilaç etkileşmesinde rol oynaması olası değildir. Klinik çalışmalarda karbamazepin, fenitoin ve gabapentin gibi nöropatik ağrıya karşı kullanılan ilaçlar Replagal ile birlikte uygulandığında hastaların çoğunda herhangi bir etkileşim görülmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon :

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
REPRAGAL'in insanlarda çocuk doğurma potansiyeli üzerine etkilerine dair veri bulunmamaktadır. Dişi sıçan ve tavşanlardaki üreme toksisitesi çalışmaları, gebelik ve fetus gelişimine etkisi olmadığını göstermiştir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, REPRAGAL'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. (bkz. Bölüm 5.3)

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Agalsidaz alfa'nın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da Repragal tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve Repragal tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar organogenez esnasında verildiğinde gebelik ya da embriyo-fetal gelişim üzerine direkt ya da indirekt zararlı bir etki göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araba veya makine kullanma yeteneği üzerine olumsuz etkisi yoktur ya da ihmal edilebilecek düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

En sık bildirilen istenmeyen etki klinik araştırmalar sırasında Repragal ile tedavi edilen hastaların %13,7'sinde görülen infüzyona bağlı reaksiyonlardır. İstenmeyen etkilerin çoğu hafif ya da orta şiddettedir.

Aşağıdaki tabloda listelenen advers ilaç reaksiyonları (ADR) klinik çalışmalarda Repragal ile tedavi edilen, 21 böbrek hastalığının son safhasında olan hasta, 24 pediyatrik hasta (7 ile 17 yaş arasında) ve 17 kadın hasta ile pazarlama sonrası spontan raporlar da dahil 177 hastada rapor edilmiş reaksiyonlardır.

İstenmeyen etkiler, organ ve sistemler sınıflaması ve sıklığına göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$; $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıdakiler agalsidaz alfa ile ilişkilendirilmiş istenmeyen etkilerdir:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın:	Periferel ödem
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Baş dönmesi, tat alma bozuklukları, nöropatik ağrı, titreme, aşırı uyku hali, hipoestezi, parestezi
Yaygın olmayan:	Parozmi
Göz hastalıkları	
Yaygın:	Kornea refleksinde azalma, lakrimasyonda artış
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın:	Tinnitus, şiddetli tinnitus
Kardiyak hastalıkları	
Yaygın:	Taşikardi, palpitasyon
Bilinmiyor:	Kardiyak aritmileri, (atriyal fibrilasyon, ventriküler ekstrasistol, taşiaritmi) miyokardiyal iskemi, kalp yetmezliği
Vasküler hastalıkları	
Çok Yaygın:	Yüzde kızarma
Yaygın:	Hipertansiyon
Bilinmiyor:	Hipotansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Yaygın:	Öksürük, ses kısıklığı, boğazda sıkılma hissi, dispne, nazofarenjit, farenjit, geniz akıntısı, burun akıntısı
Yaygın olmayan:	Oksijen saturasyonunda azalma
Gastrointestinal hastalıkları	
Çok Yaygın:	Bulantı
Yaygın:	İshal, kusma, karın ağrısı/rahatsızlığı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın:	Akne, eritematöz döküntü, kaşıntı, kızarıklık, livedo reticularis
Yaygın olmayan:	Anjionörotik ödem, ürtiker
Bilinmiyor:	hiperhidroz
Kas- iskelet sistemi bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	
Yaygın:	Kas iskelet rahatsızlığı, kas ağrısı, sırt ağrısı, uzuv ağrıları, periferel ödem, eklem ağrısı, eklemlerde ödem
Yaygın olmayan:	Ağırılık hissi
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	
Çok Yaygın:	Rigor, yüksek ateş, ağrı ve rahatsızlık, yorgunluk
Yaygın:	Şiddetli yorgunluk, sıcak basması, üşüme hissi, halsizlik, göğüs ağrısı, göğüste sıkışma hissi, grip benzeri semptomlar, enjeksiyon yerinde kızarıklık, keyifsizlik

Ayrıca bölüm 4.4.'e bakınız.

Kardiyak yapı ile ilgili olarak Fabry hastalarında pazarlama sonrası rapor edilen infüzyonla ilişkili etkilerin arasında (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) kardiyak aritmileri (atriyal fibrilasyon, ventriküler ekstrasistol, taşiaritmi), miyokardiyal iskemi ve kalp yetmezliği bulunabilir. İnfüzyonla bağıntılı semptomların arasında baş dönmesi, hiperhidroz ve hipotansiyon bulunabilir. En sık görülen infüzyonla ilişkili hafif reaksiyonların başlıcaları rigor, yüksek ateş, yüzde kızarma, baş ağrısı, mide bulantısı ve dispnedir.

Özel Popülasyonlar

Böbrek yetmezliği

Böbrek hastalığının son safhasında olan hastalarda rapor edilen advers ilaç reaksiyonları, genel hasta popülasyonundakilerle benzerdir.

Pediyatrik Popülasyon

Pediyatrik popülasyonda (çocuklar ve ergenler) rapor edilen advers ilaç reaksiyonları genel olarak yetişkinlerde rapor edilenlerle benzerdir. Ancak infüzyonla bağıntılı reaksiyonlar (yüksek ateş, dispne, göğüs ağrısı) ve ağrının şiddetlenmesi daha sık görülmüştür.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı ile ilgili vaka bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer gastrointestinal sistemler ve metabolizma ürünleri- Enzimler
ATC kodu: A16AB03 agalsidaz alfa

Etki mekanizması:

Fabry hastalığı lizozomal bir enzim olan α - galaktozidaz A aktivitesindeki eksikliğin neden olduğu glikozfingolipid depo hastalığıdır. Bu enzimin eksikliği glikozfingolipid substratı olan globotriyaosilseramid (Gb3 ya da CTH olarak da bilinir) birikimi ile sonuçlanır. Agalsidaz alfa molekülden terminal galaktoz residüsünü ayırarak Gb3'ün hidrolizini katalize eder. Enzim ile tedavinin endotelial ve parenkimal hücreler de dahil olmak üzere birçok hücre tipinde Gb3 birikimini azalttığı gösterilmiştir. İnsan glikolizasyon profilinin sağlanması için gerekli olan agalsidaz alfa insan hücre kültüründe, insan hücrelerinde üretilerek hedef hücre yüzeyindeki mannoz-6-fosfat reseptörleri tarafından alınımı sağlanmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Replagal'in güvenlilik ve etkililiği, sonradan açık etiketli uzatma çalışmasına çevrilen, iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü ve klinik ve biyokimyasal delillere dayanarak Fabry tanısı konmuş 40 hastada değerlendirilmiştir. Hastalara önerilen dozda 0.2 mg/kg Replagal verilmiştir. 25 hasta birinci çalışmayı tamamlayıp uzatma çalışmasına katılmıştır. Tedavinin 6. ayından sonra Replagal ile tedavi edilen hastalarda plasebo alan hastalara göre kısa ağrı envanteri (onaylanmış ağrı ölçüm skalası) ile ölçülen ağrıda anlamlı derecede azalma ($p=0.021$) meydana gelmiştir. Kronik nöropatik ağrı ilaçlarının kullanılmasında ve ağrı tedavisi alınan

günlerin sayısındaki anlamlı azalma bununla ilişkilendirilmiştir. Sonraki çalışmalarda, Replagal tedavisinin 9–12 ay sonrasında erkek pediatrik hastalarda, tedavi öncesine göre ağrıda bir azalma gözlenmiştir. Ağrıda bu azalma 9 hastada (7- 18 yaş arasındaki hastalarda) 4 yıllık Replagal tedavisi boyunca devam etmiştir.

Replagal tedavisinin 12–18. ayında valide edilmiş cihazlarla yapılan ölçümlerde, hayat kalitesinde (QoL) iyileşme meydana gelmiştir.

Replagal ile 6 aylık tedaviden sonra plasebo ile tedavi edilen gruba göre renal fonksiyonlar stabil hale gelmiştir. Böbrek biyopsi örnekleri plasebo ile tedavi edilen gruba karşı Replagal ile tedavi edilen hastalarda normal böbrek fraksiyonlarında anlamlı artış ve mesengial genişlemesi olan hastaların glomerül fraksiyonlarında anlamlı düşüş göstermiştir. Replagal ile 12–18 aylık idame tedavisinden sonra, Replagal böbrek fonksiyonunu iyileştirmiştir; bu iyileşme 8.7 ± 3.7 ml/dak ($p=0.030$) inülin bazlı glomerül filtrasyon hızı ile ölçülmüştür. Uzun süreli tedavi (48–54 ay), normal GFR düzeyi olan (≥ 90 mL/dak/1.73 m²) ve hafif ila orta şiddete böbrek fonksiyon bozukluğu olan (GFR 60 ila <90 mL/dak/1.73 m²) erkek hastalarda GFR'nin stabilizasyonu ile sonuçlandı; daha şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan (GFR 30 ila <60 mL/dak/1.73 m²) erkek Fabry hastalarında böbrek fonksiyonu azalma hızında ve böbrek hastalığının son safhasının gelişmesinde yavaşlama oldu.

İkinci çalışmada sol ventrikül hipertrofisi olan 15 hasta, 6 aylık plasebo kontrollü çalışmayı tamamladıktan sonra uzatma çalışmasına katılmışlardır. Replagal ile tedavi sonucu sol ventrikül kitlesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemi ile tespit edilen 11.5 g'lık azalma olmuştur; plasebo alan hastalarda ise sol ventrikül kitlesinde 21.8 g'lık artış görülmüştür. Ayrıca 25 hastanın katıldığı ilk çalışmada Replagal, 12-18 aylık idame tedavisinden sonra kalp kitlesinde anlamlı azalma sağlamıştır ($p<0.001$). Replagal ayrıca miyokard kontraksiyonlarındaki düzelme, ortalama QRS süresinde azalma ve beraberinde ekokardiyogramda tespit edilen septal kalınlıkta azalma ile de ilişkilendirilmiştir. Çalışmaya katılan, sağ dal bloğu olan iki hasta, Replagal ile tedaviyi takiben normale dönmüştür. Sonraki açık etiketli çalışmalarda, 24–36 ay Replagal tedavisi gören erkek ve kadın Fabry hastalarında ekokardiyografi ile tespit edilen sol ventriküler kitle düzeyinde belirgin azalma gösterilmiştir. Kadın ve erkek Fabry hastalarının her ikisinde de ekokardiyografi ile gözlemlenen sol ventriküler kitle azalması, şiddetli kalp yetmezliği veya anjinal semptomları olan Fabry hastalarında CCS (Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti fonksiyon sınıflandırması) ve NYHA (New York Kalp Birliği sınıflandırma sistemi) kullanılarak ölçüldüğünde anlamlı semptom iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Plaseboya kıyasla Replagal tedavisi Gb3 birikimini de azaltmıştır. Tedavinin ilk 6 ayndan sonra plazmada, idrar sedimentinde ve karaciğerde, böbrek ve kalp biyopsi örneklerinde ortalama azalma yaklaşık %20-50 olarak gözlenmiştir. Tedavinin 12-18 ayndan sonra plazma ve idrar sedimentinde %50-80'lik bir azalma gözlenmiştir. Metabolik etkiler klinik olarak anlamlı kilo artışı, terlemede artış ve enerji artışı ile ilişkilendirilmiştir. Replagal'in klinik etkileri ile tutarlı olarak enzim ile tedavi; renal glomerüller ve tübüler epitel hücreler, renal kapiler endotelial hücreler (kardiyak ve dermal kapiler endotelial hücreler tetkik edilmemiştir) ve kardiyak miyositlerde dahil olmak üzere birçok hücre tipinde Gb3 birikimini azaltmıştır. Erkek pediatrik Fabry hastalarında plazma Gb3, 6 aylık 0.2 mg/kg Replagal tedavisinden sonra %40–50 azalmıştır ve bu azalma 11 hastada toplam 4 yıllık tedaviden sonra kalıcı olmuştur. İnfüzyonlarını iyi tolere eden hastalar için Replagal infüzyonunun evde yapılması düşünülebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Yedi yaşından büyük Fabry hastası erkek çocuklarda, hastalıktan böbreklerin etkilenmeye başladığının en erken belirtisi hiperfiltrasyon olabilir. Replagal tedavisine başladıktan sonra 6 ay içerisinde bu hastaların hipernormal eGFR değerlerinde azalma gözlenir. İki haftada bir 0.2mg/kg agalsidaz alfa ile tedaviye başlanmasından bir yıl sonra anormal derecede yüksek eGFR değerleri bu alt grupta 143.4 ± 6.8 'den 121.3 ± 5.6 mL/dak/1.73 m²'ye düşmüş ve bu eGFR değerleri 0.2mg/kg Replagal tedavisinin uygulandığı 4 yıl boyunca normal aralık içinde kalmıştır.

Yedi yaşından büyük erkek çocuğu hastalarda, başlangıçta anormal olan nabız değışkenliğinde 15 çocukta 6 aylık Replagal tedavisinden sonra iyileşme görülmüştür ve bu iyileşme açık-etiketli, uzun süreli çalışmaya katılan 9 çocukta 0.2mg/kg Replagal tedavisinin uygulandığı 4 yıl boyunca kalıcı olmuştur. Boya göre endekslenmiş bireysel sol ventriküler kitle²⁷ başlangıçta çocuklar için normal aralıktaydı (erkek çocuklarda <39 g/m^{2.7}). Bunların %11'inde ortalama sol ventriküler kitlede 4.5 yıllık tedavi süresince göreceli bir azalma gözlenmiştir. Yedi yaşından büyük çocukların 5/6'sında boya göre endekslenmiş bireysel sol ventriküler kitle²⁷ (erkek çocuklarda <39 g/m^{2.7}) başlangıçta sınırdan yüksek ya da yüksekti ($> %95$). Beş çocuğun hepsinde sol ventrikül kitle endeks değerleri tedaviye başlanmasının ardından normal aralığa düşmüştür.

Yeni doğan ve 7 yaş arasındaki hastalar için var olan kısıtlı sayıdaki veri herhangi bir ürüne özgü güvenilirlik sorununa işaret etmemektedir.

Agalsidaz betadan Replagal (agalsidaz alfa) tedavisine dönen hastalardaki çalışma:

103 hasta (yeni hasta (N=29) ya da daha önce agalsidaz beta ile tedavi edilmiş ve Repragal tedavisine dönmüş hasta (n=62)) 12 ay boyunca açık etiketli, kontrolsüz çalışma ile tedavi edildi. Henüz kesinleşmemiş olan analizlere göre yeni hastalarda ve çalışma öncesinde %24.1 olan ciddi advers etkiler tedavisine agalsidaz betadan dönenlerde %30.6 oranında rapor edilmektedir. Agalsidaz beta tedavisinden alfaya döndürülen hastaların güvenilirlik profilleri diğer klinik deneyimlerde gözlemlenen ile uyumluydu. İnfüzyon bağıntılı reaksiyonlar, agalsidaz betadan dönen hastalara nazaran (dönmüş hasta popülasyonundaki 17 hastada (%27.4)) yeni tedaviye başlayanlarda (yeni başlayan popülasyonundaki 11 hastada (%37.9)) daha yaygındı. Yeni tedaviye başlayan hastalarda infüzyonla ilişkilendirilmiş reaksiyonların yapısı daha önce rapor edilmiş olan klinik deneme deneyimi ile tutarlıydı (bkz. Bölüm 4.4).

İmmünojenisite

Agalsidaz alfa'ya karşı gelişen antikorların, klinik olarak anlamlı herhangi bir etkisinin güvenilirlik (örn. infüzyon reaksiyonları) ya da etkililik ile ilintisinin olup olmadığı gösterilmemiştir.

Bu tıbbi ürün, "İstisnai Şartlar" altında onaylanmıştır. Bu, hastalığın ender rastlanması nedeniyle bu tıbbi ürün hakkında tam bilgi elde etmenin mümkün olmadığını açıklamaktadır.

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) her yıl, elde edilecek yeni bilgileri gözden geçirecek ve bu KÜB gerektiği şekilde güncellenecektir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Amigdalaz alfa intravenöz yoldan infüzyon halinde uygulanır. İntravenöz yoldan uygulanan tüm ilaçlarda olduğu gibi etkin madde uygulamadan hemen sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır.

Dağılım:

Erişkin erkek hastalara 0.007–0.2 mg/kg doz aralıklarında 20–40 dakikalık infüzyon şeklinde, kadın hastalara ise 0.2 mg/kg 40 dakikalık infüzyon şeklinde tek doz olarak uygulanmıştır. Farmakokinetik özellikler enzim dozundan etkilenmez. 0.2 mg/kg'lık tek doz uygulamasından sonra agalsidaz alfa dolaşımında bifazik dağılım ve eliminasyon profili göstermiştir. Farmakokinetik parametrelerde kadınlar ve erkekler arasında anlamlı bir fark yoktur. Dağılım hacmi, her iki cinsiyette de vücut ağırlığının yaklaşık %17'sidir. Farmakokinetik özelliklerin benzerliğine dayanılarak belli başlı dokulardaki ve organlardaki doku dağılımının kadın ve erkek hastalarda karşılaştırılabilir olduğu düşünülmektedir.

Biyotransformasyon:

Fabry hastalığı olan erkek hastaların dozlamadan önce ve sonra yapılan karaciğer biyopsileri esas alındığında doku yarılanma ömrünün 24 saatten fazla olduğu tahmin edilmektedir ve enzimin karaciğerde tutulmasının uygulanan dozun %10'u olduğu tahmin edilmektedir. Agalsidaz alfa bir proteindir. Proteinlere bağlanması beklenmemektedir. Metabolik olarak parçalanmasında diğer proteinlerin parçalanma yolağını (örn: peptit hidrolizi) izlemesi beklenmektedir. Agalsidaz alfanın ilaç-ilaç etkileşimine girmesi mümkün görülmemektedir.

Eliminasyon:

Tek doz 0.2 mg/kg IV infüzyonu takiben agalsidaz alfa dolaşımında bifazik dağılım ve eliminasyon fazına sahip olur. Erkeklerde eliminasyon yarı ömrü 108 ± 17 dakika, kadınlarda ise 89 ± 28 dakikadır. Normalize edilmiş vücut ağırlığı için klerens sırasıyla erkekler ve kadınlarda 2.66 ve 2.10 ml/dak/kg idi. Altı aylık Replagal tedavisini takiben 28 erkek hastanın 12'si, klerenste görünür bir artış dahil farmakokinetik parametrelerde değişkenlik göstermiştir. Bu değişiklikler, Agalsidaz alfaya karşı düşük titrede antikorların gelişimine bağlıdır, fakat çalışılan hastalarda güvenilirlik veya etkililik ile ilgili klinik olarak anlamlı etkiler gözlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Agalsidaz alfanın böbrekten eliminasyonunun böbrek fonksiyon yetmezliğinde farmakokinetik parametreler değişmediğinden minör klerens yolağı olduğu düşünülmektedir.

Karaciğer yetmezliği

Metabolizmasının peptit hidrolizi ile olduğu düşünüldüğünden karaciğer fonksiyon yetmezliğinde agalsidaz alfanın farmakokinetik parametrelerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik olması beklenmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda (7-18 yaşında) 0,2 mg/kg dozunda uygulanan Replagal, yetişkinlere nazaran sirkülasyondan daha hızlı uzaklaşmıştır. Replagal'in ortalama klerensi çocuklarda (7-11 yaş)

4.2 mL/dak/kg, ergenlerde (12-18 yaş) 3.1 mL/dak/kg, yetişkilerde 2.3 mL/dak/kg'dır. Farmakodinamik veriler, 0.2 mg/kg dozunda Replagal uygulamasında Gb3 değerlerindeki azalmalar, ergenler ve küçük çocuklar arasında takribi bir karşılaştırma yapılabileceğini düşündürmektedir (bkz. Bölüm 5.1).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Tekrarlayan doz toksisite çalışmalarından elde edilen klinik dışı veriler insanlar için özel bir zararı olmadığını göstermiştir. Genotoksik ve karsinojenik potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Dişi sıçan ve tavşanlardaki üreme toksisitesi çalışmaları, gebelik ve fetus gelişimine etkisi olmadığını göstermiştir. Doğurma ya da peri/post-natal gelişim hususunda çalışmalar yapılmamıştır. Replagal'in plasentayı geçip geçmediği bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum fosfat monobazik, monohidrat
Polisorbat 20
Sodyum klorür
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün ile geçimlilik çalışmaları bulunmadığından başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Fiziksel ve kimyasal kullanım stabilitesi 25°C'de 24 saat için gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan ise ürün, seyreltikten hemen sonra kullanılmalıdır. Eğer derhal kullanılmazsa, kullanımdan önceki saklama şartları ve süresi kullanıcının sorumluluğundadır. Normal koşullar altında, ürün seyreltilmesinin kontrollü ve valide edilmiş aseptik şartlarda yapılması hariç 2-8°C arasında 24 saatten fazla bekletilmemelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C'de (buzdolabında) saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

3.5 ml infüzyon için konsantre çözelti, 5 ml'lik Tip I cam flakon içinde, fluoro-resin kaplı butil kauçuk tıpa, tek parça alüminyum ve geçmeli kapak ile kapatılmıştır.

Ambalaj 1 flakon içeren karton kutudur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

- Kullanılması gereken doz ve kaç flakon Replagal gerektiğini hesaplanır.
- İnfüzyon için gereken toplam Replagal miktarı 9 mg/mL (%0.9)'lik sodyum klorür çözeltisinin 100 mL'sinde seyreltilir. Replagal herhangi bir koruyucu ya da bakteriyostatik madde içermediği için çözelti hazırlanırken sterilitenin korunduğundan emin olunmalı, aseptik teknik uygulanmalıdır. Seyreltikten sonra çözelti hafifçe karıştırılmalı ancak çalkalanmamalıdır.
- Koruyucu içermediği için seyreltmeden sonra mümkün olan en kısa sürede infüzyona başlanması tavsiye edilir.
- Uygulamadan önce, görsel olarak çözeltinin partikül içerip içermediği ve renk değişikliği olup olmadığı incelenmelidir.
- Sadece tek kullanım içindir.
- Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Shire İlaç Ticaret Ltd. Şti.

Apa Giz Plaza Büyükdere Cad. No:191 Kat:18 34330 Levent – İstanbul

Telefon : 0 212 386 89 00

Fakx : 0 212 386 89 01

e-posta : shireilac@shire.com

8. RUHSAT NUMARASI

131/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

12 Nisan 2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ