

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REPLAGAL 1mg/ml IV İnfüzyonluk Konsantr Çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml infüzyon için konsantr çözelti 1mg agalsidaz alfa* içerir.

Her bir flakonda 3,5 mg agalsidaz alfa içeren 3,5 ml konsantr çözelti vardır.

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

REPLAGAL'in etkin madde üretiminin başlangıç aşamasında domuz kaynaklı heparin kullanılmaktadır. Sonrasında heparin maddesi uzaklaştırılmakta olup, bitmiş ürün içeriğinde hayvansal kaynaklı hiçbir madde bulunmamaktadır.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

Sodyum fosfat monobazik, monohidrat 3,5 mg/mL

Sodyum klorür 8,8 mg/mL

Sodyum hidroksit k.m. (pH ayarı için)

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için steril konsantr 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 tıbbi ürünün seyreltilmesine dair açıklamalar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

İnfüzyon çözeltisini 40 dakikalık sürede intravenöz hat kullanarak integral bir filtre ile uygulayınız.

REPLAGAL’i aynı intravenöz 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 ayarı tavsiye edilmez.

Pediyatrik popülasyon:

REPLAGAL’in 0 ila 6 yaş aralığında olan çocuklardaki güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Halihazırda mevcut veriler bölüm 5.1’de tanımlanmıştır, ancak pozoloji tavsiyesi yapılamaz.

İki haftada bir 0,2 mg/kg REPLAGAL alan çocuklardaki (7-18 yaş) klinik çalışmalarda herhangi bir beklenmeyen güvenlilik sorunu ile karşılaşmamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

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 bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak için, uygulanan ürünün adı ve seri numarası anlaşılır bir şekilde kaydedilmelidir.

İnfüzyona bağlı idiyosenkratik reaksiyonlar:

REPLAGAL ile yapılan klinik çalışmalarda tedavi edilen yetişkin hastaların %13,7’si infüzyona bağlı idiyosenkratik reaksiyonlar göstermiştir. Klinik çalışmaya katılan ve ≥ 7 yaş 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 anjiyonötik 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.

İnfüzyon ilişkili reaksiyonların başlangıcı 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.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Eğer ciddi aşırı duyarlılık ya da anafilaktik reaksiyonlar oluşursa, REPLAGAL uygulaması derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlanmalıdır. Acil tedavi için güncel tıbbi standartlar uygulanmalıdır.

Proteine karşı oluşan antikorlar:

Diğer bütün protein farmasötik ürünlerinde olduğu gibi, hastalar proteine karşı antikorlar 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. Klinik çalışmalarda, IgE pozitifliği ile çok sınırlı sayıdaki hastada raporlanmış olan anafilaksi ilişkilendirilmemiştir.

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 seyri 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

Gebelikte REPLAGAL maruziyetine ilişkin oldukça sınırlı veri bulunmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar organogenezisin döneminde maruz kalındığında hamilelik veya embriyonik/fetal gelişime ilişkin doğrudan veya dolaylı yoldan herhangi zararlı bir etki göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Hamile kadınlara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

REPLAGAL'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Laktasyon dönemindeki kadınlara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilité

Erkek sıçanlardaki üreme çalışmalarında erkek üreme yeteneği üzerine herhangi bir etki görülmemiştir.

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

Güvenlilik profilinin özeti

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

Advers reaksiyonların tablolananmış listesi

Aşağıdaki tabloda listelenen advers reaksiyonlar, klinik çalışmalarda REPLAGAL ile tedavi edilen, 21 son safha böbrek hastalığı öyküsü olan hasta, 30 pediyatrik hasta (18 yaş ve altı) ve 17 kadın hasta ile pazarlama sonrası spontan raporlar da dahil 344 hastada rapor edilmiş

reaksiyonlardır.

İstenmeyen etkiler, MedDRA Sistem Organ 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 ($< 1/10.000$). Sıklık olarak “bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)” şeklinde sınıflandırılan advers reaksiyonlar, pazarlama sonrası spontan bildirimlerden elde edilmiştir. Her bir sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasıyla verilmiştir. Tek bir hastada bir olayın görülmesi tedavi gören hasta sayı dikkate alınarak yaygın olmayan şeklinde tanımlanmıştır. Tek bir hasta birkaç advers reaksiyondan etkilenebilir.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar agalsidaz alfa için tanımlanmıştır:

Tablo 1				
MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon			
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları	-	Aşırı hassasiyet	Anafilaktik reaksiyon	-
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Periferik ödem	-	-	-
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, baş dönmesi, nöropatik ağrı, titreme, hipoestezi, parestezi	Tat alma bozuklukları, aşırı uyku hali	Parozmi	-
Göz hastalıkları	-	Lakrimasyonda artış	Kornea refleksinde azalma	-
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Tinnitus	Tinnitusun şiddetlenmesi	-	-
Kardiyak hastalıkları	Palpitasyon	Taşikardi, atriyal fibrilasyon	Taşiaritmi	Miyokardiyal iskemi, kalp yetmezliği, ventriküler ekstrasistol
Vasküler hastalıklar	-	Hipertansiyon, hipotansiyon, yüzde kızarma	-	-

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne, öksürük, nazofarenjit, farenjit	Ses kısıklığı, boğazda sıkılma hissi, burun akıntısı	Oksijen saturasyonunda azalma, geniz akıntısında artma	-
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal	Karın rahatsızlığı	-	-
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşıntı	Ürtiker,- eritematöz döküntü, akne, hiperhidroz	Anjionörotik ödem, livedo reticularis	-
Kas- iskelet sistemi bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Eklemler ağrısı, uzuv ağrıları, kas ağrısı, sırt ağrısı	Kas iskelet rahatsızlığı, periferik ödem, eklemlerde ödem	Ağır hissi	-
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Göğüs ağrısı, rigor, yüksek ateş, ağrı ve halsizlik, yorgunluk	Göğüste sıkışma hissi, şiddetli yorgunluk, sıcak basması, üşüme hissi, grip benzeri semptomlar, rahatsızlık, keyifsizlik	Enjeksiyon yerinde kızarıklık	

Ayrıca bölüm 4.4.'e bakınız.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Kardiyak yapı ile ilgili olarak Fabry hastalarında pazarlama sonrası rapor edilen infüzyonla ilişkili etkilerin arasında (ayrıca bkz. Bölüm 4.4) kardiyak aritmileri (atriyal fibrilasyon, ventriküler ekstrasistol, taşiaritmi), miyokardiyal iskemi ve kalp yetmezliği bulunabilir. En yaygın infüzyona bağlı reaksiyonlar hafiftir ve bunlar rigor, yüksek ateş, yüzde kızarma, baş ağrısı, mide bulantısı, dispne, titreme ve kaşıntıdan ibarettir. İnfüzyonla bağıntılı semptomların arasında baş dönmesi, hiperhidroz, hipotansiyon, öksürük, kusma ve yorgunluk da bulunabilir. Anafilaksi dahil aşırı duyarlılık rapor edilmiştir.

Özel Popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda haftada bir 0,4 mg/kg'a dek olan dozlar kullanıldı ve güvenlik profili tavsiye edilen iki haftada bir 0,2 mg/kg'dan farklı değildi.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

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 GL-3, seramidtrihekzosit (CTH) olarak da bilinir) birikimi ile sonuçlanır. Agalsidaz alfa molekülünden 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 hattında, insan hücrelerinde üretilerek hedef hücre yüzeyindeki mannoz-6-fosfat reseptörleri tarafından alınımı sağlanmıştır. Ruhsatlandırma klinik çalışmalarında 0,2 mg/kg (40 dakikalık sürede infüzyon şeklinde) doz seçimi ile agalsidaz alfayı karaciğerde internalize etmek ve enzimin diğer ilgili organ dokularına dağılımına olanak tanımak için mannoz-6-fosfat reseptörlerini geçici olarak doyurmak amaçlanmıştır. Hasta verileri bir farmakodinamik cevap elde etmek için en az 0,1 mg/kg gerektiğini göstermektedir.

Klinik etkililik ve güvenlik:

REPLAGAL'in güvenlik 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 pediyatrik 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 hastalardaki düşüşe kıyasla 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 $8,7 \pm 3,7$ ml/dak ($p=0,030$) inülin bazlı glomerüler 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 düzelleme, 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 ayından sonra plazmada, idrar sedimentinde, karaciğer, böbrek ve kalp biyopsi örneklerinde ortalama azalma yaklaşık %20-50 olarak gözlenmiştir. Tedavinin 12-18 ayından 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 glomerüler 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 pediyatrik 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 yaşındaki ve daha 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 0,2 mg/kg agalsidaz alfa ile tedaviden bir yıl sonra anormal derecede yüksek eGFR değerleri bu alt grupta $143,4 \pm 6,8$ 'den $121,3 \pm 5,6$ mL/dak/1,73 m²'ye düşmüş ve bu eGFR değerleri, hiperfiltratör olmayanların eGFR'leri gibi, 0,2 mg/kg REPLAGAL tedavisinin uygulandığı 4 yıl boyunca normal aralık içinde stabil kalmıştır.

Yedi yaşındaki ve daha büyük erkek çocuğu hastalarda, başlangıçta anormal olan nabız değişkenliğinde 15 çocukta 6 aylık REPLAGAL tedavisinden sonra iyileşme görülmüştür ve bu iyileşme açık-etiketli, uzun süreli uzatma çalışmasına katılan 9 çocukta 0,2 mg/kg REPLAGAL tedavisinin uygulandığı 6,5 yıl boyunca kalıcı olmuştur. Boya göre endekslenmiş bireysel sol ventriküler kitle (LVMI)^{2,7} başlangıçta 9 çocuk için normal aralıktaydı (erkek çocuklarda <39 g/m^{2,7}). LVMI sol venriküler hipertrofi (LVH) eşik değerinin altındaki seviyelerde, 6,5 yıllık tedavi süresince stabil kalmıştır. İkinci bir çalışmada yaşları ≥ 7 olan 14 hastada kalp atım hızı değişkenliği ile ilgili sonuçlar, önceki bulgularla uyumluydu. Bu çalışmada, başlangıçta sadece bir hastanın LVH'si vardı ve çalışma boyunca stabil kalmıştır.

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

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

100 hasta (naif (n=29) ya da daha önce agalsidaz beta ile tedavi edilmiş ve REPLAGAL tedavisine dönmüş hasta (n= 71)) 30 aya dek açık etiketli, kontrolsüz çalışma ile tedavi edildi. Analiz tedavi naifi hastalarda ve çalışma öncesinde %31 olan ciddi advers etkiler tedavisine agalsidaz betadan dönenlerde %39,4 oranında rapor edildiğini göstermektedir. Agalsidaz beta tedavisinden REPLAGAL'e döndürülen hastaların güvenilirlik profilleri diğer klinik deneyimlerde gözlemlenen ile uyumluydu. İnfüzyon bağıntılı reaksiyonlar, dönmüş hasta popülasyonundaki 27 hastaya (%38) kıyasla tedavi naifi popülasyonundaki 9 hastada (%31) deneyimlenmiştir.

Çeşitli doz rejimleri ile çalışma

Açık etiketli, randomize bir çalışmada, 52 hafta boyunca iki haftada bir 0,2 mg/kg intravenöz olarak tedavi edilen (n=20) ve haftalık olarak 0,2 mg/kg ile tedavi edilen (n=19) yetişkin hastalar arasında başlangıç LVMI değerinden ortalama değişiklikte ya da diğer sonuçlarında (kardiyak işlev durumu, renal fonksiyon ve farmakodinamik aktivite) istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu. Her bir tedavi grubunda çalışmanın tedavi periyodu süresince LVMI stabil kalmıştır. Tedavi edilen gruptaki ciddi advers olayların tüm sıklığı farklı tedavi gruplarının ciddi advers olay profili üzerine tedavi rejiminin bariz herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir.

İmmünojenisite

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel 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 intravenöz infüzyon şeklinde, kadın hastalara ise 0,2 mg/kg 40 dakikalık infüzyon şeklinde tek doz olarak uygulanmıştır. Farmakokinetik özellikler esasen enzim dozundan etkilenmez. 0,2 mg/kg'lık tek intravenöz doz uygulamasından sonra agalsidaz alfa dolaşımında bifazik dağılım ve eliminasyon profili göstermiştir. Farmakokinetik parametrelerde kadın ve erkek hastalar 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 olması beklenmektedir.

Biyotransformasyon:

Fabry hastalığı olan erkek hastaların dozlamadan önce ve sonra yapılan karaciğer biyopsi analizleri 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: peptid 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 2,1 ml/dak/kg idi. Altı aylık REPLAGAL tedavisini takiben 28 erkek hastanın 12'si, klerenste görünür bir artış dahil farmakokinetik parametrelerde değişiklik göstermiştir. Bu değişiklikler, Agalsidaz alfaya karşı düşük titrede antikörlerin 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 peptid 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, yetişkinlerde 2,3 mL/dak/kg'dır. Farmakodinamik veriler, 0,2 mg/kg dozunda REPLAGAL uygulamasında plazmadaki Gb3 değerlerindeki azalmalar, ergenler ve küçük çocuklar arasında takribi bir karşılaştırma yapılabileceğini düşündürmektedir (bkz. Bölüm 5.1).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 konsantre hacmi 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

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

131/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 12.04.2011

Ruhsat yenileme tarihi : 04.10.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.....