

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Replagal 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje 1 mg agalsidasy alfa\*.  
Jedna injekční lahvička s 3,5 ml koncentrátu obsahuje 3,5 mg agalsidasy alfa.

\*agalsidasa alfa je lidská bílkovina  $\alpha$ -galaktosidasa A produkovaná linií lidských buněk pomocí genetického inženýrství.

### Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 14,2 mg sodíku v jedné injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.  
Čirý a bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Replagal je indikován k dlouhodobé enzymatické substituční terapii u pacientů s potvrzenou diagnózou Fabryho nemoci (deficience  $\alpha$ -galaktosidasy A).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Replagal má probíhat pod vedením lékaře zkušeného v léčbě pacientů s Fabryho nemocí nebo jinými dědičnými metabolickými poruchami.

#### Dávkování

Replagal se podává každý druhý týden v dávce 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózní infuzí po dobu 40 minut.

#### *Zvláštní populace*

##### Starší pacienti

Dosud nebyly provedeny klinické studie u pacientů starších 65 let. Protože u těchto pacientů nebyla dosud stanovena bezpečnost a účinnost léčivého přípravku, nelze u nich doporučit žádný dávkovací režim.

##### Pacienti s poruchou funkce jater

Nebyly provedeny klinické studie u pacientů s poruchou funkce jater.

##### Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

Přítomnost rozsáhlého poškození ledvin (eGFR < 60 ml/min) může omezit renální odpověď na enzymatickou substituční terapii. K dispozici jsou omezené údaje o pacientech na dialýze nebo po transplantaci ledviny; nedoporučuje se žádná úprava dávky.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Replagal u dětí ve věku 0–6 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

V klinických studiích u dětí ve věku 7–18 let, které dostávaly přípravek Replagal v dávce 0,2 mg/kg každý druhý týden se nevyskytly žádné neočekávané problémy s bezpečností (viz bod 5.1).

### Způsob podání

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Infuzní roztok se aplikuje po dobu 40 minut za použití intravenózního setu se zabudovaným filtrem.

Replagal neaplikujte stejným intravenózním setem společně s jinými látkami.

O domácí infuzi přípravku Replagal a podání pacientem v přítomnosti odpovědného dospělého nebo podání pečovatelem pacienta (samopodávání) lze uvažovat u pacientů, kteří infuze dobře snášejí. Rozhodnutí o přechodu pacienta na domácí infuze a/nebo samopodávání musí být učiněno po vyhodnocení a doporučení ošetřujícím lékařem.

Ošetřující lékař a/nebo zdravotní sestra musí pacientovi a/nebo pečovateli před zahájením samopodávání poskytnout odpovídající školení. Dávkování a rychlost infuze musí zůstat během domácího podávání stále stejné a nesmí se měnit bez kontroly zdravotnickým pracovníkem. Ošetřující lékař musí samopodávání pozorně sledovat.

Pokud se během domácí infuze / samopodávání u pacienta objeví nežádoucí příhody, je zapotřebí ihned přerušit průběh infuze a vyhledat ošetření zdravotnickým pracovníkem. Další infuze může být nutné provést v klinickém prostředí.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

### Idiosynkratické reakce související s infuzí

13,7 % dospělých pacientů léčených přípravkem Replagal v klinických hodnoceních mělo idiosynkratické reakce související s infuzí. U čtyř ze 17 (23,5 %) pediatrických pacientů ve věku  $\geq 7$  let zařazených do klinických hodnocení se během 4,5letého období léčby (průměrná délka léčby přibližně 4 roky) vyskytla nejméně jedna reakce související s infuzí. Tři z 8 (37,5 %) pediatrických pacientů mladších 7 let zaznamenali nejméně jednu reakci související s infuzí během průměrné doby pozorování 4,2 let. K nejčastějším příznakům patří ztuhlost, bolest hlavy, nevolnost, pyrexie, zrudnutí a únava. Závažné reakce související s infuzí byly hlášeny méně často; hlášené příznaky zahrnují pyrexii, ztuhlost, tachykardii, kopřivku, nevolnost/zvracení, angioneurotický edém vyznačující se zúžením hrdla, stridorem a otokem jazyka. Další symptomy související s infuzí mohou zahrnovat závrať a

hyperhidrózu. Hodnocení srdečních příhod ukázalo, že reakce související s infuzí mohou být spojeny s hemodynamickým stresem, který může u pacientů, kteří trpí kardiálním onemocněním v souvislosti s Fabryho nemocí, vyvolat srdeční příhody.

K nástupu reakcí souvisejících s infuzí zpravidla docházelo v průběhu prvních 2–4 měsíců od zahájení léčby přípravkem Replagal, ačkoliv pozdější nástup (po jednom roce) byl také hlášen. Tyto účinky se časem snižovaly. V případě, že dojde k mírným či středně závažným akutním reakcím souvisejícím s infuzí, je třeba neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a zahájit příslušná opatření. Infuzi lze dočasně přerušit (na 5 až 10 minut), dokud příznaky neustoupí, a pak v ní pokračovat. Mírné a přechodné nežádoucí účinky nemusí vyžadovat léčbu či přerušování infuze. V případech vyžadujících symptomatickou léčbu lze jako prevenci následných reakcí využít perorální či intravenózní podání antihistaminik a/nebo kortikosteroidů 1 hodinu až 24 hodin před infuzí.

### Hypersenzitivní reakce

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Při výskytu závažných hypersenzitivních nebo anafylaktických reakcí by mělo být okamžitě přerušeno podávání přípravku Replagal a zahájena vhodná léčba. Při ní je nutno zajistit dodržení všech platných lékařských postupů pro akutní léčbu.

### Protilátky na protein

Jako u všech proteinových léčiv, i v tomto případě si pacienti mohou vytvořit protilátky na protein. Nízkotitrová IgG protilátková odezva byla zaznamenána zhruba u 24 % pacientů - mužů léčených přípravkem Replagal. Na základě omezených údajů bylo zjištěno, že u mužské dětské populace je toto procento nižší (7 %). Tyto IgG protilátky se začínaly tvořit přibližně po 3-12 měsících léčby. Po 12 až 54 měsících léčby se protilátky stále vyskytovaly u 17 % pacientů léčených přípravkem Replagal, zatímco u 7 % byl zjištěn rozvoj imunologické tolerance na základě vymizení IgG protilátek v průběhu času. U zbylých 76 % pacientů se za celou dobu nevytvořily žádné protilátky.

U pediatrických pacientů starších 7 let byly testy na IgG protilátky proti agalsidase alfa pozitivní u 1 ze 16 pacientů. U tohoto pacienta nebylo zjištěno žádné zvýšení incidence nežádoucích příhod. Z pediatrických pacientů mladších 7 let mělo pozitivní testy na IgG protilátky proti agalsidase alfa 0/7 mužských pacientů. U velmi omezeného počtu pacientů byla v klinických studiích hlášena hraniční pozitivita protilátek IgE nesouvisející s anafylaxií.

### Porucha funkce ledvin

Pokud u pacienta existuje rozsáhlé poškození ledvin, může být renální odezva na enzymatickou substituční terapii omezena, snad vzhledem k příčinným nezvratným patologickým změnám. V těchto případech zůstává ztráta renální funkce v předpokládaném rozmezí přirozeného rozvoje choroby.

### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 14,2 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Replagal se nemá podávat společně s chlorochinem, amiodaronem, benochinem či gentamycinem, protože tyto látky mohou potenciálně tlumit nitrobuněčnou aktivitu  $\alpha$ -galaktosidasy.

Vzhledem k tomu, že  $\alpha$ -galaktosidasa A je enzym, je nepravděpodobné, že by se účastnila lékových interakcí zprostředkovaných cytochromem P450. Při klinických studiích byla většině pacientů současně podávána i neuropatická analgetika (např. karbamazepin, fenytoin a gabapentin) bez jakýchkoliv známek interakce.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Údaje o podání Replagalu těhotným ženám jsou velmi omezené. Studie na zvířatech vystavených působení tohoto přípravku během organogeneze nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství a embryonální/fetální vývoj (viz bod 5.3). Je třeba opatrnosti při předepisování těhotným ženám.

### Kojení

Není známo, zda se Replagal vylučuje do lidského mateřského mléka. Při předepisování kojícím ženám je nutno postupovat opatrně.

### Fertilita

V reprodukčních studiích u samců potkanů nebyly pozorovány účinky na samčí fertilitu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Replagal nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky byly v souvislosti s reakcemi na infuzi a vyskytly se přibližně u 13,7 % dospělých pacientů léčených přípravkem Replagal v klinických hodnoceních. Nejvíce z nich je mírných až středně závažných.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka č. 1 uvádí nežádoucí účinky hlášené u 344 pacientů léčených přípravkem Replagal při klinických hodnoceních, a to včetně 21 pacientů s onemocněním ledvin v konečném stádiu, 30 pediatrických pacientů ( $\leq 18$  let) a 17 pacientek, a ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh. Údaje jsou uváděny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti výskytu (velmi časté  $\geq 1/10$ ; časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ; méně časté  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ). Nežádoucí účinky zařazené do kategorie frekvence výskytu „není známo (z dostupných údajů nelze určit)“ vycházejí ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Výskyt příhody u jednotlivého pacienta je vzhledem k počtu léčených pacientů definován jako méně častý. U jednoho pacienta se může vyskytovat i více nežádoucích účinků.

U agalsidasy alfa byly identifikovány následující nežádoucí účinky:

| <b>Tabulka 1</b>                |   |                                 |                   |                |
|---------------------------------|---|---------------------------------|-------------------|----------------|
| <b>Třída orgánového systému</b> | <b>Nežádoucí účinky</b>   |                                 |                   |                |
|                                 | <b>Velmi časté</b>  | <b>Časté</b>                    | <b>Méně časté</b> | <b>Neznámé</b> |
| Poruchy metabolismu a výživy    | periferní edém  |                                 |                   |                |
| Poruchy nervového systému       | bolest hlavy, závrať, neuropatická bolest, tremor, hypestezie, parestezie | závrať, dysgeuzie, hypersomnie, | parosmie          |                |

| <b>Tabulka 1</b>                                     |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
| <b>Třída orgánového systému</b>                      | <b>Nežádoucí účinky</b>                                   |   |   |   |
|  | <b>Velmi časté</b>  | <b>Časté</b>  | <b>Méně časté</b>   | <b>Neznámé</b>  |
| Poruchy oka  |   | zvýšená tvorba slz  | korneální reflex snížený  |   |
| Poruchy ucha a labyrintu                             | tinitus   | zhoršení tinitu   |   |   |
| Srdeční poruchy                                      | palpitace   | tachykardie, fibrilace síní   | tachyarytmie  | ischemie myokardu, srdeční selhání, komorové extrasystoly |
| Cévní poruchy  |   | hypertenze, hypotenze, zrudnutí   |   |   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy           | dyspnoe, kašel, nazofaryngitida, faryngitida              | chraptot, pocit přiškrcení v hrdle, rinorea   | saturace kyslíkem snížená, zvýšená sekrece horních cest dýchacích |   |
| Gastrointestinální poruchy                           | zvracení, nauzea, bolest břicha, průjem                   | břišní diskomfort   |   |   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        | vyrážka   | vyrážka, erytém, pruritus, akné, hyperhidróza   | angioneurotický edém, livedo reticularis                          |   |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | artralgie, bolest v končetině, myalgie, bolest zad        | muskuloskeletální diskomfort, periferní otoky, otok kloubů  | pocit těžkosti  |   |
| Poruchy imunitního systému                           |   | hypersenzitivita  | anafylaktická reakce  |   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            | bolest na hrudi, ztuhlost, pyrexie, bolest, astenie únava | tíseň na hrudi, prohloubení únavy, pocit horka, pocit chladu, onemocnění podobající se chřipce, diskomfort, malátnost | vyrážka v místě injekce   |   |

Viz rovněž bod 4.4.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí hlášené po uvedení přípravku na trh (viz také bod 4.4) mohou také zahrnovat srdeční příhody, jako např. srdeční arytmie (fibrilace síní, komorové extrasystoly, tachyarytmie), ischemii myokardu, a srdeční selhání u pacientů s Fabryho chorobou zasahující srdeční struktury. Nejčastější reakce související s infuzí byly mírné a zahrnovaly třesavku, horečku, rudnutí/návaly horka, bolest hlavy, nevolnost, dyspnoe, třes a pruritus. Příznaky reakce související s infuzí mohou také zahrnovat závrať, hyperhidrózu, hypotenzi, kašel, zvracení a únavu. Byla hlášena hypersenzitivita včetně anafylaxe.

## Pediatrická populace

Nežádoucí účinky hlášené u pediatrické populace (děti a dospívající) byly většinou podobné jako nežádoucí účinky hlášené u dospělých osob. Reakce související s infuzí (pyrexie, dyspnoe, bolest na hrudi) a zhoršení bolesti se však vyskytly častěji.

## Ostatní speciální populace

### *Pacienti s onemocněním ledvin*

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin v anamnéze byly podobné příznakům hlášeným v obecné populaci pacientů.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

## **4.9 Předávkování**

V klinických studiích byly použity dávky do 0,4 mg/kg týdně a jejich bezpečnostní profil se nelišil od doporučené dávky 0,2 mg/kg jednou za dva týdny.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva - Enzymy.  
ATC kód: A16AB03.

### Mechanismus účinku

Fabryho nemoc je glykosfingolipidová střádací porucha vyvolaná nedostatečnou aktivitou lysosomálního enzymu  $\alpha$ -galaktosidasy A, která způsobuje kumulaci globotriaosylceramidu (Gb3 či GL-3, známého též pod názvem ceramidtrihexosid (CTH)), což je glykosfingolipidní substrát tohoto enzymu.

Agalsidasa alfa katalyzuje hydrolýzu Gb3, při níž se z molekuly odštěpuje terminální reziduum galaktóza. Prokázalo se, že léčba tímto enzymem snižuje hromadění Gb3 u mnoha typů buněk, včetně buněk endotelových a parenchymálních. Agalsidasa alfa se vyrábí v lidské buněčné linii tak, aby vytvářela lidský profil glykosylace schopný ovlivnit její vychytávání na povrchu cílových buněk pomocí mannózo-6-fosfátových receptorů. Volba dávky 0,2 mg/kg (infundované během 40 minut) pro registrační klinické studie byla určena pro dočasnou saturaci schopnosti mannózo-6-fosfátových receptorů pro internalizaci agalsidasy alfa v játrech a umožnění distribuce enzymu do dalších relevantních orgánových tkání. Údaje u pacientů ukazují, že je nutná minimální dávka 0,1 mg/kg, aby se dosáhlo farmakodynamické odpovědi.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Replagal byla posuzována ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených studiích kontrolovaných placebem a v otevřených extenzních studiích, a to celkem u čtyřiceti pacientů s diagnózou Fabryho nemoci stanovené na podkladě klinických a biochemických důkazů. Pacientům byla podávána doporučená dávka 0,2 mg/kg přípravku Replagal. Dvacet pět pacientů dokončilo první studii a bylo zařazeno do extenzní studie. Po šesti měsících léčby bylo

dosaženo významného snížení bolesti u pacientů léčených přípravkem Replagal v porovnání s pacienty užívajícími placebo ( $p = 0,021$ ), což bylo změřeno pomocí tzv. Brief Pain Inventory (validované stupnice pro měření bolesti). Zároveň s tím došlo k významnému snížení spotřeby léků zmírňujících chronické neuropatické bolesti i ke snížení počtu dní analgetické medikace.

V následných studiích dětské populace mužského pohlaví starších 7 let bylo pozorováno zmírnění bolesti po 9 a 12 měsících léčby přípravkem Replagal oproti výchozímu stavu před zahájením léčby. U 9 pacientů toto snížení bolesti přetrvalo po celou dobu 4 let léčby přípravkem Replagal (u pacientů 7–18 let).

Výsledkem dvanácti až osmnáctiměsíční léčby přípravkem Replagal bylo zlepšení kvality života, měřeno validovanými nástroji.

Po šesti měsících léčby přípravkem Replagal se stabilizovala funkce ledvin ve srovnání s poklesem u pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Bioptické vzorky ledvin ukázaly významné zvětšení frakce normálních glomerulů a významný úbytek frakce glomerulů s mesangionálním rozšířením u pacientů léčených přípravkem Replagal na rozdíl od pacientů užívajících placebo. Po dvanácti až osmnácti měsících udržovací terapie se zlepšila funkce ledvin měřená rychlostí glomerulární filtrace na bázi inulinu o  $8,7 \pm 3,7$  ml/min. ( $p = 0,030$ ). Výsledkem dlouhodobější léčby (48–54 měsíců) byla stabilizace GFR u pacientů mužského pohlaví s normální hodnotou GFR na vstupu ( $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a s mírnou až středně závažnou renální dysfunkcí (GFR 60 do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a zpomalení zhoršování funkce ledvin a progresu do konečného stádia onemocnění ledvin u pacientů mužského pohlaví s Fabryho nemocí se závažnější renální dysfunkcí (GFR 30 do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

U druhé studie patnáct pacientů s hypertrofií levé srdeční komory dokončilo šestiměsíční studii kontrolovanou placebem a vstoupilo do extenzní studie. Léčba přípravkem Replagal vedla na základě měření magnetickou rezonancí (MRI) v kontrolované studii k úbytku hmoty levé komory o 11,5 g, zatímco u pacientů užívajících placebo došlo ke zvýšení hmoty levé komory o 21,8 g. Kromě toho v první studii, do níž bylo zařazeno dvacet pět pacientů, Replagal vyvolal významné snížení srdeční hmoty po dvanácti až osmnácti měsících udržovací léčby ( $p < 0,001$ ). Replagal způsobil i zlepšení myokardiální kontraktility, pokles průměrného trvání QRS a současné snížení septální tloušťky stanovené echokardiograficky. Po léčbě přípravkem Replagal se znormalizoval stav dvou pacientů s blokádou pravého raménka. Následně nezaslepené studie prokázaly echokardiograficky zjištěný významný úbytek hmoty levé komory ve srovnání se stavem před započítáním studie u pacientů mužského i ženského pohlaví s Fabryho nemocí za období 24 až 36 měsíců léčby přípravkem Replagal. Úbytek hmoty levé komory zjištěný echokardiograficky u pacientů mužského i ženského pohlaví s Fabryho nemocí za období 24 až 36 měsíců léčby přípravkem Replagal byl spojen s významným zlepšením symptomů na základě měření pomocí klasifikace NYHA a CCS u pacientů s Fabryho nemocí trpících závažným srdečním selháváním či anginózními symptomy na vstupu.

Ve srovnání s použitím placebo léčba přípravkem Replagal snížila kumulaci Gb3. Po prvních šesti měsících léčby byl v plazmě, močovém sedimentu, bioptických vzorcích jater, ledvin a srdce zjištěn průměrný pokles zhruba o 20–50 %. Po dvanácti až osmnácti měsících léčby bylo v plazmě a močovém sedimentu zaznamenáno snížení o 50–80 %. Metabolické účinky byly také spojovány s klinicky významným zvýšením tělesné hmotnosti, zvýšeným pocením a zvýšenou energií. V souladu s klinickými účinky přípravku Replagal pomohla léčba tímto enzymem redukovat hromadění Gb3 v buňkách mnoha typů, včetně renálních glomerulárních a tubulárních epitelových buněk, renálních kapilárních endotelových buněk (srdeční a kožní kapilární endotelové buňky zkoumány nebyly) a srdečních myocytů. U dětských pacientů mužského pohlaví s Fabryho nemocí se hladina Gb3 v plazmě snížila o 40–50 % po šesti měsících léčby přípravkem Replagal 0,2 mg/kg, a u 11 pacientů toto snížení přetrvalo po léčbě v celkovém trvání 4 let.

O možnosti podání infuze přípravku Replagal v domácím prostředí lze uvažovat u pacientů, kteří infuze přípravku snášejí dobře.



## Pediatrická populace

U dětských pacientů ve věku  $\geq 7$  let mužského pohlaví s Fabryho nemocí může být hyperfiltrace nejranějším projevem zasažení ledvin chorobou. Snížení hypernormální odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR) u těchto pacientů bylo pozorováno do šesti měsíců od zahájení léčby přípravkem Replagal. Po jednom roce léčby agalsidasou alfa v dávce 0,2 mg/kg každý druhý týden se abnormálně vysoké hodnoty eGFR v této podskupině snížily z  $143,4 \pm 6,8$  na  $121,3 \pm 5,6$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a během 4 let léčby přípravkem Replagal v dávce 0,2 mg/kg se tyto hodnoty eGFR stabilizovaly v normálním rozmezí jak u této podskupiny, tak i u pacientů bez hyperfiltrace.

U pediatrických pacientů ve věku  $\geq 7$  let mužského pohlaví byla variabilita srdeční frekvence abnormální před zahájením léčby; po 6 měsících léčby přípravkem Replagal se zlepšila u 15 chlapců. U 9 chlapců toto zlepšení přetrvalo po dobu 6,5 let léčby přípravkem Replagal v dávce 0,2 mg/kg v otevřené dlouhodobé prodloužené studii. U 9 chlapců s hmotností levé komory (LVMI) indexované na výšku<sup>2,7</sup> která byla před zahájením léčby v normálním rozmezí pro děti ( $<39$  g/m<sup>2,7</sup> u chlapců), zůstala hodnota LVMI stabilní na úrovních pod prahem hypertrofie levé komory (LVH) v průběhu léčby trávající 6,5 roku. Ve druhé studii byly u 14 pacientů ve věku  $\geq 7$  let výsledky týkající se variability srdeční frekvence konzistentní s předchozími nálezy. V této studii měl pouze jeden pacient LVH před léčbou a tato zůstala stabilní v dalším průběhu.

Omezené údaje u pacientů ve věku 0 až 7 let nenaznačují žádné zvláštní problémy s bezpečností.

### *Studie u pacientů převedených z agalsidasu beta na Replagal (agalsidasu alfa)*

100 pacientů [dosud neléčení (n=29) nebo dříve léčení agalsidasou beta, kteří byli převedeni na Replagal (n=71)], byli léčení po dobu až 30 měsíců v otevřené, nekontrolované studii. Analýza ukázala, že závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 39,4 % pacientů, kteří byli převedeni z agalsidasu beta, ve srovnání s 31,0 % pacientů, kteří před vstupem do studie nebyli léčení. Pacienti, kteří byli převedeni z agalsidasu beta na Replagal, měli bezpečnostní profil konzistentní s bezpečnostním profilem zaznamenaným v rámci jiných klinických zkušeností. Reakce související s infuzí se vyskytovaly u 9 dříve neléčených pacientů (31,0 %) ve srovnání s 27 pacienty z převedené populace (38,0 %).

### *Studie s různými dávkovacími režimy*

V nezaslepené randomizované studii se nevyskytly žádné statisticky významné rozdíly mezi dospělými pacienty léčenými po dobu 52 týdnů dávkou 0,2 mg/kg intravenózně každý druhý týden (n = 20) a pacienty léčenými dávkou 0,2 mg/kg týdně (n = 19) v průměrné změně od výchozí hodnoty LVMI nebo jiných cílových parametrech (srdeční funkční stav, renální funkce a farmakodynamická aktivita). V každé léčebné skupině zůstala hodnota LVMI stabilní během léčebného období studie. Celková incidence závažných nežádoucích účinků dle léčebné skupiny neukázala žádný zjevný vliv léčebného režimu na profil závažných nežádoucích účinků různých léčebných skupin.

### *Imunogenita*

Neprokázalo se, že by protilátky proti agalsidase alfa měly nějakou souvislost s klinicky významnými účinky na bezpečnost (např. ve smyslu reakcí na infuzi) či účinnost léku.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Dospělým mužským pacientům byly ve 20–40minutových intravenózních infuzích podávány jednorázové dávky 0,007–0,2 mg enzymu na 1 kg tělesné hmotnosti; pacientky dostávaly ve 40minutových infuzích 0,2 mg enzymu na 1 kg tělesné hmotnosti. Farmakokinetické vlastnosti zůstaly v podstatě dávkou enzymu nedotčeny. Po jednotlivých intravenózních dávkách 0,2 mg/kg vykazovala agalsidasa alfa dvoufázový profil distribuce a eliminace z oběhu. Farmakokinetické vlastnosti se u mužských pacientů a u patientek nijak výrazně nelišily. Poločasy eliminace činily u

mužů  $108 \pm 17$  minut, zatímco u žen představovaly  $89 \pm 28$  minut, a objem distribuce u obou pohlaví představoval přibližně 17 % tělesné hmotnosti. Clearance upravená podle tělesné hmotnosti byla 2,66 ml/min/kg u mužů a 2,10 ml/min/kg u žen. Na základě podobnosti farmakokinetických vlastností agalsidasy alfa u mužů i u žen se předpokládá, že i tkáňová distribuce ve všech hlavních tkáních a orgánech bude u mužských a ženských pacientů srovnatelná.

Po šesti měsících léčby přípravkem Replagal byla u 12 mužských pacientů z 28 zjištěna změněná farmakokinetika, včetně zjevného zvýšení clearance. Tyto změny souvisely s tvorbou nízkotitrových protilátek proti agalsidase alfa, nicméně u studovaných pacientů nebyly zaznamenány žádné klinicky významné účinky na bezpečnost či účinnost.

Na základě rozboru biotických vzorků jater odebraných před a po podání dávky u mužských pacientů s Fabryho nemocí byl proveden odhad tkáňového poločasů na více než 24 hodin a odhad jaterního vychytávání enzymu činil 10 % aplikované dávky.

Agalsidasa alfa je protein. Neočekává se, že se bude vázat na proteiny. Očekává se, že metabolická degradace bude postupovat stejnými cestami jako u jiných proteinů, tj. peptidovou hydrolyzou. Není pravděpodobné, že by agalsidasa alfa vstupovala do interakcí mezi léky.

#### Porucha funkce ledvin

Má se za to, že renální vylučování agalsidasy alfa je minoritní cestou clearance, jelikož její farmakokinetické parametry nejsou ovlivněny narušenou funkcí ledvin.

#### Porucha funkce jater

Protože podle předpokladu probíhá metabolismus formou peptidové hydrolyzy, neměla by narušená funkce jater žádným klinicky významným způsobem ovlivňovat farmakokinetiku agalsidasy alfa.

#### Pediatrická populace

U dětí ve věku 7–18 let se Replagal podávaný v dávce 0,2 mg/kg eliminoval z oběhu rychleji než u dospělých osob. Průměrná clearance Replagalu u dětí ve věku 7–11 let činila 4,2 ml/min/kg, u dospívajících ve věku 12–18 let 3,1 ml/min/kg a u dospělých 2,3 ml/min/kg. Farmakodynamické údaje naznačují, že při dávce 0,2 mg přípravku Replagal na kg je snížení hladiny GB3 v plazmě u dospívajících a dětí víceméně srovnatelné (viz bod 5.1).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nepředpokládá se žádný genotoxický nebo kancerogenní potenciál. Studie reprodukční toxicity u krysích a králičích samic neprokázaly žádný vliv na březost nebo na vyvíjející se plod. Nebyly provedeny žádné studie s ohledem na porod a perinatální i postnatální vývoj. Není známo, zda Replagal proniká placentou.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Polysorbát 20  
Chlorid sodný  
Hydroxid sodný  
Voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

## 6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička 5 ml (sklo třídy I) obsahující 3,5 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku opatřená zátkou (butylkaučuková zátka pokrytá fluoropryskyřičným povlakem), s jednoduchou pertlí (aluminiovou) a odklápěcím víčkem. Velikost balení: 1, 4 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Vypočítejte dávku a potřebný počet injekčních lahviček přípravku Replagal.
- K jakýmkoli změnám dávkování musí dojít pouze na základě pokynů ošetřujícího lékaře.
- Celkový objem koncentrátu Replagal rozřeďte ve 100 ml infuzního roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného. Je nutno dbát na sterilitu připravovaných roztoků, protože Replagal neobsahuje žádná konzervační či bakteriostatická činidla; musí se dodržovat aseptický postup. Po naředění je třeba roztokem lehce zamíchat, nikoli však zatřepat.
- Protože přípravek neobsahuje konzervační prostředek, doporučuje se zahájit aplikaci co nejdříve po naředění (viz bod 6.3).
- Před aplikací je nutno vizuálně zkontrolovat, zda roztok neobsahuje pevné částice nebo zda nemá změněnou barvu.
- Přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/01/189/001-003

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3. srpna 2001  
Datum posledního prodloužení registrace: 28. července 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY  
/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ  
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ  
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ  
OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA  
VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobců biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá PSUR pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se data předložení PSUR a aktualizace RMP shodují, lze je předložit současně.

### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci se musí dohodnout s kompetentním národním úřadem příslušného státu ohledně obsahu a formátu edukačních materiálů pro samopodávání přípravku Replagal, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů tohoto programu.

Tyto edukační materiály pro použití přípravku Replagal mají za cíl poskytnout pokyny pro zvládnání rizika reakcí spojených s infuzí a chyb v medikaci v důsledku samopodávání či domácí infuze.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek Replagal dostupný na trhu, měli všichni zdravotníci a pacienti či jejich pečovatelé, kteří mají přípravek Replagal předepisovat, vydávat nebo používat, přístup k následujícímu edukačnímu balíčku nebo aby jim byl tento balíček poskytnut:

- Příručka zdravotníka pro samopodávání přípravku Replagal,
- Příručka pacienta/pečovatele/zdravotníka pro samopodávání přípravku Replagal.

Příručka zdravotníka pro samopodávání přípravku Replagal musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Kontrolní dotazník pro posouzení vhodnosti příslušného pacienta před zahájením samopodávání domácí infuze.
  - Pacient má za sebou dostatečný počet po sobě jdoucích infuzí ve zdravotnickém zařízení, které byly dobře tolerovány (žádné reakce související s infuzí).
  - Pacientův zdravotní stav je považován za stabilní.
  - Pacient v minulosti správně dodržoval plán infuzí.
  - Pacient souhlasí s podáváním přípravku Replagal v domácím prostředí.
  - Pacient a/nebo jeho pečovatel byli poučeni o souvisejících rizicích a možných komplikacích a o potřebě otevřené komunikace s ošetřujícím lékařem, včetně zajištění nouzových kontaktů.
  - Pacient a/nebo jeho pečovatel jsou adekvátně proškoleni a jsou si vědomi rizik samopodávání.
  - Pacientova domácnost je pro tento účel bezpečná (čistota, hygienické podmínky, místo pro uskladnění pomůcek, léčivého přípravku a nouzové medikace) a dostatečně vybavená.
  - Byly zavedeny okamžitě dostupné a spolehlivé způsoby komunikace pro případ problémů.
- Zdravotník musí zajistit, aby byla předepsána a okamžitě dostupná léčiva pro zmírnění rizik v případě nouze, a aby pacient/pečovatel věděl, jak je správně použít.

- Důležitost stálé přítomnosti pečovatele nebo odpovědného dospělého v blízkosti pacienta, který se v případě potřeby může obrátit na Vás jako ošetřujícího lékaře nebo na rychlou záchrannou službu.
- Nutnost důkladného proškolení pacienta/pečovatele ohledně identifikace a zvládnání reakcí souvisejících s infuzí, hypersenzitivních reakcí, chyb v medikaci a nežádoucích účinků.
- Nutnost důkladného poučení pacienta/pečovatele o způsobu podání přípravku Replagal a o dávkování a rychlosti infuze, což jsou údaje, které musí být uvedeny v Infuzním deníku.
- Zdůraznění, že je nutné, aby Vás pacient/pečovatel jako ošetřujícího lékaře informoval o jakékoli příhodě, která se vyskytne během infuze nebo po ní, a také aby aktualizoval Infuzní deník.
- Během samopodávání přípravku Replagal je nutné používat Infuzní deník, který slouží jako obousměrný prostředek komunikace.

Příručka pacienta/pečovatele/zdravotníka pro samopodávání přípravku Replagal musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Důležitost stálé přítomnosti pečovatele nebo odpovědného dospělého v blízkosti pacienta, který se v případě potřeby může obrátit na ošetřujícího lékaře nebo na rychlou záchrannou službu.
- Popis správného způsobu přípravy a podání přípravku Replagal, včetně správné aseptické techniky.
- Nutnost dodržovat dávkování a rychlost infuze, jak byly předepsány lékařem.
- Nutnost, aby v domácnosti byla k dispozici veškerá léčiva, která předepsal lékař pro premedikaci nebo pro léčbu závažných reakcí souvisejících s infuzí. Nutnost dodržovat jakékoli pokyny ohledně premedikace nebo léčby závažných reakcí souvisejících s infuzí.
- Informace o známkách a příznacích reakcí souvisejících s infuzí a doporučené postupy pro řešení nežádoucích účinků (ADR), když se vyskytnou jejich příznaky.
- Infuzní deník musí sloužit jako záznamník doporučených infuzí přípravku Replagal a umožňovat pravidelné sledování zdravotního stavu pacienta a zaznamenání jakýchkoli reakcí souvisejících s infuzí tohoto přípravku, včetně alergických hypersenzitivních reakcí, a to před infuzí, během infuze i po ní, a také jakýchkoli chyb v medikaci.

#### **E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

Neuplatňuje se.



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ KRABIČKA / INJEKČNÍ LAHVIČKA 3,5 ML****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Replagal 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
agalsidasa alfa

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna injekční lahvička obsahuje 3,5 mg agalsidasy alfa

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
polysorbát 20  
chlorid sodný  
hydroxid sodný  
voda pro injekci  
Další informace viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

1 x 3,5 ml v injekční lahvičce koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku  
4 x 3,5 ml v injekční lahvičce koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku  
10 x 3,5 ml v injekční lahvičce koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Intravenózní podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**VARIANTA INJEKČNÍ LAHVIČKA 3,5 ML**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Replagal 1 mg/ml sterilní koncentrát  
agalsidasa alfa  
i.v.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

3,5 ml

**6. JINÉ**

Uchovávejte v chladničce

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Replagal 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok agalsidasa alfa**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Replagal a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Replagal
3. Jak se přípravek Replagal podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Replagal uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Replagal a k čemu se používá**

Léčivou látkou přípravku Replagal je agalsidasa alfa (1 mg/ml). Agalsidasa alfa je forma lidského enzymu  $\alpha$ -galaktosidasy. Vyrábí se aktivací genu pro  $\alpha$ -galaktosidasu A v buňkách. Tento enzym se pak z buněk uvolní a zpracuje se na sterilní koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

Replagal se používá k léčbě dospělých pacientů a také dospívajících a dětí od 7 let s potvrzenou diagnózou Fabryho nemoci. Slouží k dlouhodobé enzymatické substituční léčbě, když hladina enzymu v těle chybí nebo je nižší než normální, jak je tomu u Fabryho nemoci.

Po 6 měsících léčby snižoval přípravek Replagal významně bolesti u pacientů při srovnání s pacienty léčenými placebem (náhražka). Přípravek Replagal snižoval velikost levé komory u léčených pacientů ve srovnání s pacienty, kteří byli léčeni placebem. Tyto výsledky naznačují, že se příznaky onemocnění zlepšují nebo se choroba stabilizuje.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Replagal**

##### **Přípravek Replagal Vám nesmí být podán**

- Jestliže jste alergický(á) na agalsidasu alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Replagal se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže zaznamenáte kterýkoli z dále uvedených účinků během infuze nebo po ní, okamžitě informujte svého lékaře:

- vysoká horečka, třesavka, pocení, zrychlený puls,
- zvracení,

- pocit na omdlení,
- kopřivka,
- otok rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, v dutině ústní nebo hrdla, které mohou způsobit obtížné polykání nebo dýchání.

Lékař může infuzi dočasně přerušit (na 5 až 10 minut), dokud příznaky nevyjmizí, a potom v ní pokračovat.

Lékař také může ke zvládnutí uvedených příznaků nasadit jiné léky (antihistaminika nebo kortikosteroidy). Přesto však můžete většinu času Replagal užívat, dokonce i tehdy, jestliže se tyto příznaky objeví.

Jestliže u Vás dojde k závažné alergické (anafylaktického typu) reakci, podání přípravku Replagal bude okamžitě přerušeno a lékař bude muset nasadit patřičnou léčbu.

Pokud při léčbě přípravkem Replagal začne vaše tělo vytvářet protilátky, nezastaví to působení přípravku Replagal a protilátky časem mohou vymizet.

Pokud máte pokročilé onemocnění ledvin, můžete zjistit, že léčba přípravkem Replagal má omezené účinky na Vaše ledviny. Před použitím přípravku Replagal se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

## **Děti**

Zkušenost u dětí ve věku 0–6 let je omezená, a proto není možné pro tuto věkovou skupinu doporučit žádnou dávku.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Replagal**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte jakékoliv léky obsahující chlorochin, amiodaron, benochin nebo gentamicin. Existuje teoretické riziko snížené aktivity agalsidasy alfa.

## **Těhotenství a kojení**

Velmi omezené klinické údaje o podání Replagalu těhotným ženám neprokázaly žádné nežádoucí účinky na matku a novorozence.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Při léčbě přípravkem Replagal můžete řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

## **Přípravek Replagal obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje 14,2 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.



## Vedení záznamů

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže zdravotnickým pracovníkem. Promluvte si se zdravotnickým pracovníkem, pokud si nejste jistý(á).

### 3. Jak se přípravek Replagal podává

Tento lék má aplikovat nebo má na aplikaci dohlížet odpovídajícím způsobem vyškolený personál, který také vypočítá dávku, která Vám bude podána. Přípravek Replagal si můžete podávat sami (buď přímo Vy nebo Váš pečovatel), pokud zůstanete pod dohledem lékaře, po odpovídajícím proškolení ošetřujícím lékařem a/nebo zdravotní sestrou. Samopodávání musí být prováděno za přítomnosti odpovědného dospělého.

Doporučená dávka přípravku je infuze 0,2 mg na každý kg Vaší tělesné hmotnosti. To odpovídá zhruba 14 mg či 4 injekčním lahvičkám přípravku Replagal (skleněné lahvičky) pro průměrně velkého jedince (70 kg).

#### Použití u dětí a dospívajících

Pro děti a dospívající ve věku 7–18 let se může použít dávka 0,2 mg/kg každý druhý týden.

U dětí a dospívajících je větší pravděpodobnost vzniku reakce související s infuzí než u dospělých. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás během infuze vyskytnou jakékoliv nežádoucí účinky.

#### Způsob podání

Replagal se před použitím naředí roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Po naředění se podává do žíly, obvykle na paži.

Infuze se podá každé dva týdny.

Při každém ošetření Vám bude Replagal podáván do žíly po dobu 40 minut. Dozor nad ošetřením bude mít lékař specializovaný na léčbu Fabryho nemoci.

Při samopodávání se nesmí měnit stanovená dávka a rychlost infuze bez souhlasu ošetřujícího lékaře.

#### Jestliže jste použil(a) více přípravku Replagal, než jste měl(a)

Pokud si myslíte, že jste použil(a) více přípravku Replagal, než jste měl(a), obraťte se na svého lékaře.

#### Jestliže jste použil(a) méně přípravku Replagal, než jste měl(a)

Pokud si myslíte, že jste použil(a) méně přípravku Replagal, než jste měl(a), obraťte se na svého lékaře.

#### Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Replagal

Pokud jste vynechal(a) infuzi přípravku Replagal, obraťte se na svého lékaře.

#### Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Replagal

Nepřestávejte používat infuzi přípravku Replagal, aniž byste kontaktoval(a) svého lékaře. Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytnou závažné alergické reakce (anafylaktického typu), bude podávání přípravku Replagal okamžitě ukončeno a lékař bude muset zahájit odpovídající léčbu.

Většinou jde o mírné až středně závažné reakce. Více než 1 z 10 osob (frekvence „velmi časté“) může mít reakci během infuze přípravku Replagal nebo po jejím podání (reakce související s infuzí). K těmto nežádoucím účinkům patří zimnice, bolest hlavy, nevolnost, horečka, únava, nestabilita, potíže s dýcháním, třes, kašel a zvracení. Některé nežádoucí účinky však mohou být závažné a mohou vyžadovat léčbu. Reakce související s infuzí postihující srdce zahrnují ischemii srdečního svalu a srdeční selhání se mohou objevit u pacientů s Fabryho nemocí postihující srdeční struktury (frekvence „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit)). Váš lékař může dočasně ukončit infuzi (5–10 minut) do ústupu příznaků a pak může znovu infuzi zahájit. Váš lékař může také léčit příznaky pomocí jiných léků (antihistaminika nebo kortikosteroidy). Většinou můžete nadále dostávat Replagal, i když se tyto příznaky objeví.

Seznam dalších nežádoucích účinků:

Velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 osob:

- otok tkání (např. nohou, paží)
- brnění nebo znečítlivění nebo bolest prstů rukou a nohou
- ušní šelest
- bušení srdce
- bolest v krku
- bolest břicha, průjem
- vyrážka
- bolest zad či končetin, bolest svalů, bolest kloubů
- bolest na hrudi, příznaky nachlazení, horečka, pocit nevolnosti

Časté: mohou postihovat méně než 1 z 10 osob:

- změněná chuť k jídlu, delší spánek
- slzení očí
- ušní šelest zesílený
- zvýšená srdeční frekvence, poruchy srdečního rytmu
- zvýšený krevní tlak, nízký krevní tlak, zrudnutí obličeje
- chrapot nebo zúžení hrdla, rýma
- nepříjemné pocity v oblasti břicha
- akné, zarudnutí či svědění kůže nebo skvrny na kůži, nadměrné pocení
- nepříjemné pocity v oblasti svalů nebo kostí, otoky končetin nebo kloubů
- přecitlivělost
- tíseň na hrudi, zvýšený pocit nedostatku energie, pocity chladu či horka, příznaky podobající se chřipce, pocit nepohody

Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 osob:

- závažné alergické (anafylaktoidní) reakce
- abnormální mrkací reflex
- zvýšená srdeční frekvence
- nízká hladina kyslíku v krvi a lepkavé výměšky v krku
- změna čichu
- nahromadění tekutiny pod kůží může vést k otokům částí těla, zbarvení kůže podobné krajce, např. na nohou
- pocit těžkosti
- vyrážka v místě vpichu

## **Děti a dospívající**

Nežádoucí účinky u dětí jsou obecně podobné těm, hlášeným u dospělých. Reakce související s infuzí (horečka, potíže s dýcháním, bolest na hrudi) a zhoršení bolesti se však objevilo častěji.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Replagal uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Nepoužívejte Replagal, pokud si všimnete, že je roztok zabarven nebo jsou v něm přítomny cizí částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Replagal obsahuje**

- Léčivou látkou je agalsidasa alfa. Jeden ml přípravku Replagal obsahuje 1 mg agalsidasy alfa.
- Dalšími složkami jsou: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
polysorbát 20  
chlorid sodný  
hydroxid sodný  
voda pro injekci

Přípravek Replagal obsahuje sodík. Více informací naleznete v bodě 2.

### **Jak přípravek Replagal vypadá a co obsahuje toto balení**

Replagal je koncentrát pro infuzní roztok. Lék je k dispozici v injekčních lahvičkách obsahujících 3,5 mg/3,5 ml agalsidasy alfa. Velikosti balení jsou 1, 4 nebo 10 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Takeda HELLAS S.A.  
Tel: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována .**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

-----  
Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

**Návod k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci**

Léčba přípravkem Replagal má probíhat pod vedením lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s Fabryho nemocí nebo jinými dědičnými metabolickými poruchami.

Replagal se podává každý druhý týden v dávce 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózní infuzí po dobu 40 minut.

1. Vypočítejte dávku a potřebný počet injekčních lahviček přípravku Replagal.
2. Celkový objem koncentrátu Replagal naředíte ve 100 ml infuzního roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného. Je nutno dbát na sterilitu připravovaných roztoků, protože Replagal neobsahuje žádná konzervační či bakteriostatická činidla; musí se dodržovat aseptický postup. Po naředění je třeba roztokem lehce zamíchat, nikoli však zatřepat.
3. Před aplikací je nutno vizuálně ověřit, zda roztok neobsahuje pevné částice nebo zda nemá změněnou barvu.
4. Infuzní roztok se aplikuje po dobu 40 minut za použití intravenózního setu se zabudovaným filtrem. Protože lék neobsahuje konzervační činidla, doporučuje se začít s aplikací co nejdříve. Nicméně chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C.
5. Replagal neaplikujte stejným infuzním setem společně s jinými látkami.
6. Přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.