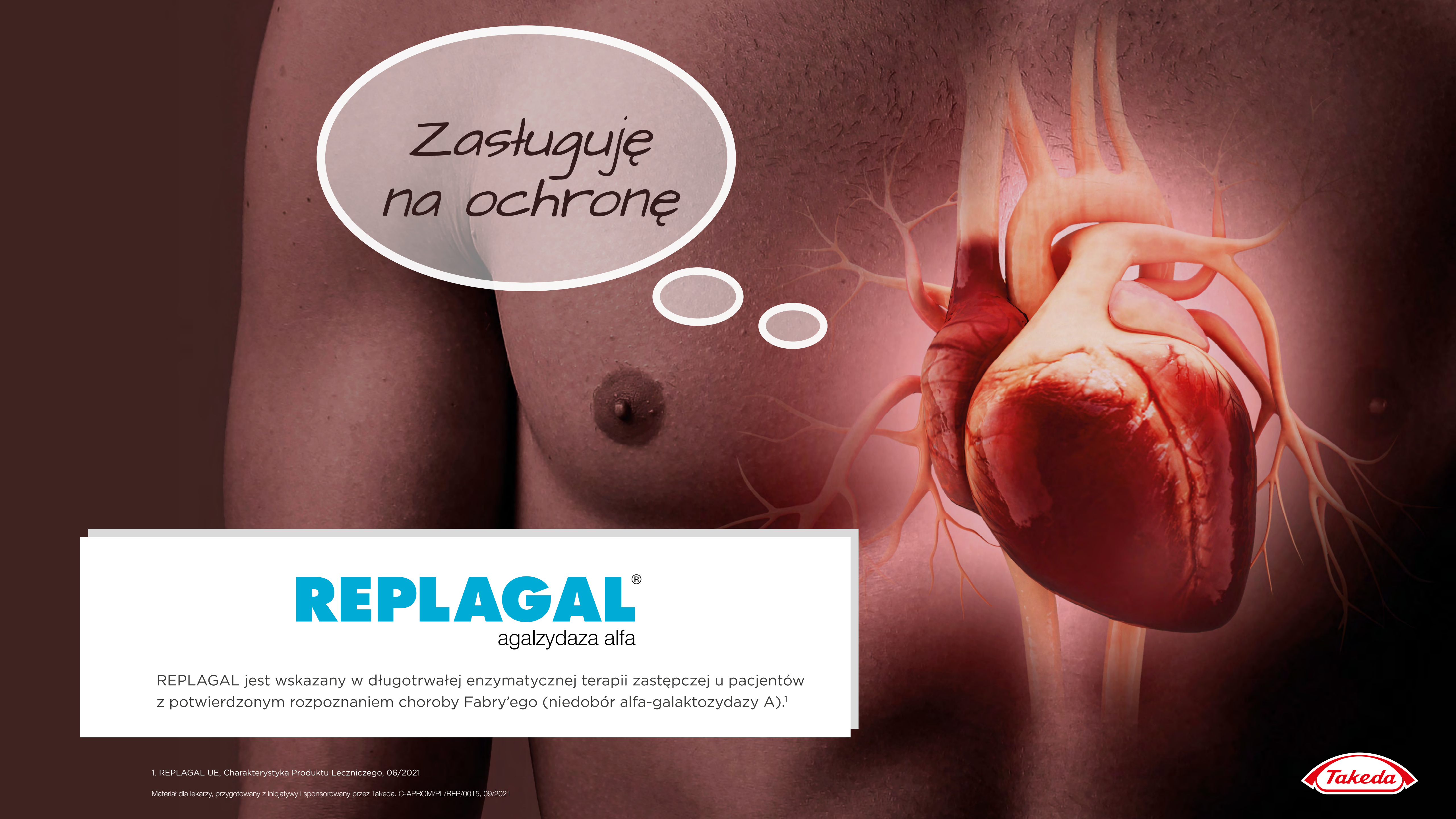




*Zastępuje
na ochronę*

REPLAGAL[®]

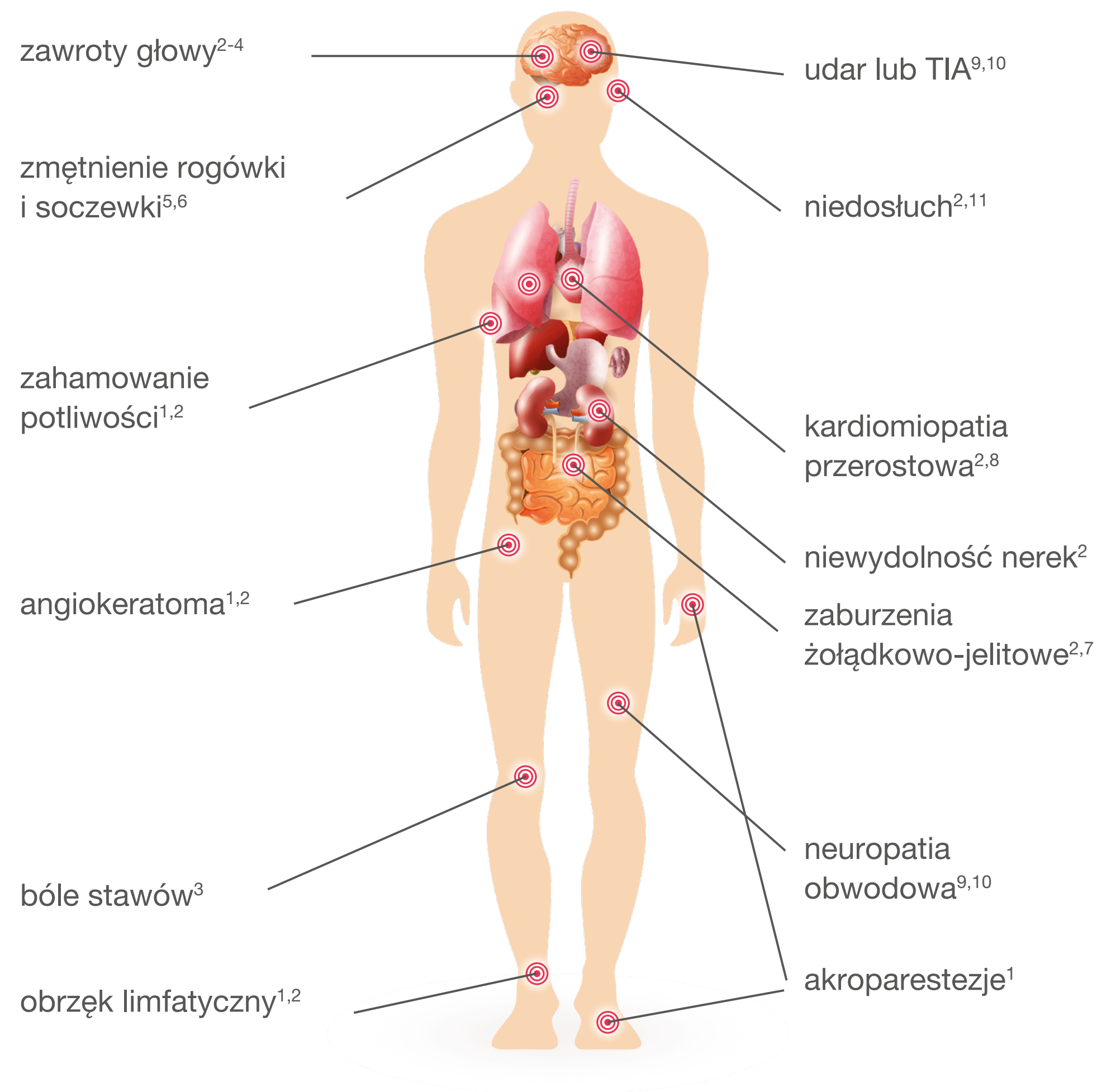
agalzydaza alfa

REPLAGAL jest wskazany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A).¹

1. REPLAGAL UE, Charakterystyka Produktu Leczniczego, 06/2021

Objawy choroby Fabry'ego

Objawy dotyczą wielu różnych organów i obejmują:¹⁻¹³



Inne objawy towarzyszące chorobie Fabry'ego:

- problemy natury psychologicznej,¹³
- niska tolerancja wysiłku fizycznego,⁴
- zmęczenie⁴

Objawy mogą ujawniać się od wczesnego dzieciństwa do okresu dojrzewania,¹⁴ i zmieniają się z wiekiem pacjenta¹⁴

TIA - transient ischemic attack - przemijający atak niedokrwienny

Referencje: 1. Lidove et al. In: Mehta et al., editors. Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006; 2. MacDermot KD et al. J Med Genet 2001;38:750-60; 3. Bouwman MG et al. J Inherit Metab Dis 2012;35:891-8; 4. Bierer G et al. Respiration 2005;72:504-11; 5. Sodi et al. In: Mehta et al., editors. 2006; 6. Morier AM et al. Optometry 2010;81:437-49; 7. Keshav et al. In: Mehta et al., editors. 2006; 8. Linhart et al. In: Mehta et al., editors. 2006; 9. Ginsberg. In: Mehta et al., editors. 2006; 10. Schiffman and Moore. In: Mehta et al., editors. 2006; 11. Keilmann et al. In: Mehta et al., editors. 2006; 12. Aubert, Barbey. et al. In: Mehta et al., editors. 2006; 13. Müller et al. In: Mehta et al., editors. 2006; 14. Hopkin et al. Ped Res 2008;64:550-5; 15. Mehta A et al. Eur J Clin Invest 2004;34:236-42.

Materiał dla lekarzy, przygotowany z inicjatywy i sponsorowany przez Takeda. C-APROM/PL/REP/0015, 09/2021



Wskazania do stosowania

Replagal jest wskazany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego (niedobór α -galaktozydazy A).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność - W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje idiosynkratyczne związane z infuzją - u 13,7% dorosłych pacjentów leczonych produktem Replagal podczas badań klinicznych występowały objawy nadwrażliwości typu alergicznego związane z wlewem. U czterech z 17 (23,5%) pacjentów pediatrycznych w wieku ≥ 7 lat włączonych do badań klinicznych wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z infuzją w trakcie okresu leczenia obejmującego 4,5 roku (średni czas trwania leczenia wynosi około 4 lat). U trzech z 8 (37,5%) pacjentów pediatrycznych w wieku < 7 lat wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z infuzją w trakcie średniego okresu obserwacji wynoszącego 4,2 roku. Najczęstszymi objawami były dreszcze, ból głowy, nudności, gorączka, zaczerwienienie twarzy i zmęczenie. Ciężkie reakcje na wlew występowały niezbyt często: zgłaszano objawy takie jak gorączka, dreszcze, częstoskurcz, wysypka, nudności/wymioty, obrzęk angioneurotyczny z uczuciem u cisku w gardle, świst oddechowy i opuchnięcie języka. Inne objawy związane z wlewem mogą obejmować zawroty głowy i nadmierne pocenie się.

Reakcje nadwrażliwości

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

Przeciwciała przeciwko białku

Podobnie jak w przypadkach innych produktów leczniczych zawierających białko, u pacjentów mogą pojawić się przeciwciała przeciwko białkom. U około 24% mężczyzn leczonych produktem Replagal zaobserwowano niskie miano powstających przeciwciał IgG.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

1. Więcej informacji na temat bezpieczeństwa dostępnych jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego REPLAGAL, 06/2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/replagal-epar-product-information_pl.pdf - dostęp 09/2021

Tabela 1.

Klasyfikacja według układów i narządów	Działanie niepożądane			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	obrzęki obwodowe			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy, ból neuropatyczny, drżenie, niedoczulica, parestezje	zaburzenia smaku, hipersomnia	omamy węchowe	
Zaburzenia oka		wzmoczone łzawienie	pogorszony odruch rogówki	
Zaburzenia ucha i błędnika	szumy uszne	nasilone szumy uszne		
Zaburzenia serca	kołatanie serc	tachykardia, migotanie przedsionków	tachyarytmia	choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, skurcze komorowe dodatkowe
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, niedociśnienie, zaczerwienienie twarzy		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła	chrypka, zespół cieśni gardłowej, wyciek wodnisty z nosa	zmniejszone nasycenie tlenem, nasilona wydzielina w gardle	
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, nudności, ból brzucha, biegunka	uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	pokrzywka, rumień, świąd, trądzik, nadmierne pocenie się	obrzęk naczynioruchowy, sinica marmurkowata	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	ból stawów, ból kończyn, ból mięśni, ból pleców	uczucie dyskomfortu w obrębie mięśni i kośćca, obrzęk obwodowy, obrzęki stawów	uczucie ciężkości	
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka, ból, astenia, zmęczenie	uczucie ucisku w klatce piersiowej, nasilenie zmęczenia, uczucie gorąca, uczucie zimna, objawy grypopodobne, dyskomfort, złe samopoczucie	wysypka w miejscu podania	

REPLAGAL[®]

agalzydaza alfa

Nazwa produktu leczniczego: Replagal 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. **Skład jakościowy i ilościowy:** 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg agalzydazy alfa*. * agalzydaza alfa jest ludzkim białkiem α-galaktozydazą A wytwarzaną techniką inżynierii genetycznej w hodowli komórek ludzkich. Fiolka zawierająca 3,5 ml koncentratu zawiera 3,5 mg agalzydazy alfa. **Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** Ten produkt leczniczy zawiera 14,2 mg sodu na fiolkę. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). **Postać farmaceutyczna:** Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty i bezbarwny roztwór. **Wskazania do stosowania:** Replagal jest wskazany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego (niedobór α-galaktozydazy A). **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem Replagal powinien prowadzić lekarz z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry’ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi. **Dawkowanie:** Replagal jest podawany w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień, we wlewach dożylnych trwających około 40 minut. **Szczególne grupy pacjentów:** *Pacjenci w podeszłym wieku* Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat i obecnie nie można ustalić sposobu dawkowania u tych pacjentów, gdyż nie zbadano bezpieczeństwa i skuteczności leku w tych grupach chorych. *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:* Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:* Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Obecność rozległego uszkodzenia nerek (eGFR <60 ml/min.) może ograniczać odpowiedź nerek na enzymatyczną terapię zastępczą. Dostępne dane dotyczące dializowanych pacjentów lub pacjentów po transplantacji nerek są ograniczone. Nie zaleca się modyfikacji dawki. *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Replagal u dzieci w wieku od 0 do 6 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1 ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Podczas badań klinicznych prowadzonych u dzieci (w wieku 7-18 lat), które otrzymywały produkt leczniczy Replagal w dawce 0,2 mg/kg mc., nie wystąpiły nieoczekiwane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1 ChPL). **Sposób podawania:** Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL. Podawać roztwór we wlewie przez okres 40 minut używając dostępu dożylnego z filtrem. Nie podawać produktu Replagal jednocześnie z innymi lekami przez ten sam dostęp dożylny. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Identyfikowalność:** W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. **Reakcje idiosynkratyczne związane z infuzją:** U 13,7 % dorosłych pacjentów leczonych produktem Replagal podczas badań klinicznych występowały objawy nadwrażliwości typu alergicznego związane z wlewem. U czterech z 17 (23,5 %) pacjentów pediatrycznych w wieku ≥7 lat włączonych do badań klinicznych wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z infuzją w trakcie okresu leczenia obejmującego 4,5 roku (średni czas trwania leczenia wynosi około 4 lat). U trzech z 8 (37,5 %) pacjentów pediatrycznych w wieku <7 lat wystąpiła co najmniej jedna reakcja związana z infuzją w trakcie średniego okresu obserwacji wynoszącego 4,2 roku. Najczęstszymi objawami były dreszcze, ból głowy, nudności, gorączka, zaczerwienienie twarzy i zmęczenie. Ciężkie reakcje na wlew występowały niezbyt często: zgłaszano objawy takie jak gorączka, dreszcze, częstoskurcz, wysypka, nudności/wymioty, obrzęk angioneurotyczny z uczuciem ucisku w gardle, świst oddechowy i opuchnięcie języka. Inne objawy związane z wlewem mogą obejmować zawroty głowy i nadmierne pocenie się. Przegląd zdarzeń sercowych wykazał, że reakcje infuzyjne mogą wiązać się ze stresem hemodynamicznym uruchamiającym zdarzenia sercowe u pacjentów z istniejącymi wcześniej sercowymi objawami choroby Fabry’ego. Początek występowania objawów związanych z infuzją miał miejsce najczęściej 2-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia produktem Replagal, jednak sporadycznie zgłaszano również późniejszy początek występowania objawów (po roku). Objawy zmniejszały się wraz z upływem czasu. Jeśli wystąpią łagodne lub umiarkowane odczyny w trakcie wlewu, należy natychmiast podjąć odpowiednie postępowanie. Wlew można chwilowo przerwać (5 do 10 minut) aż do ustąpienia objawów, po czym można go ponownie podawać. Łagodne i przemijające objawy mogą nie wymagać leczenia lub przerwania wlewu. Ponadto podanie doustnie lub dożylnie przed rozpoczęciem podawania produktu Replagal środków przeciwhistaminowych i/lub kortykosteroidów na 1 - 24 godziny przed wlewem może zapobiec wystąpieniu objawów w przypadkach, w których konieczne było leczenie objawowe. **Reakcje nadwrażliwości:** Zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości lub anafilaktyczne, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Replagal i podjąć odpowiednie leczenie. Należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych leczenia w nagłych przypadkach. **Przeciwciała przeciwko białku:** Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających białko, u pacjentów mogą pojawić się przeciwciała przeciwko białkom. U około 24 % mężczyzn leczonych produktem Replagal zaobserwowano niskie miano powstających przeciwciał IgG. Na podstawie ograniczonych danych stwierdzono, że ten odsetek jest mniejszy (7 %) w populacji dzieci i młodzieży płci męskiej. Przeciwciała IgG powstały po około 3-12 miesiącach leczenia. Po 12 miesiącach do 54 miesięcy terapii produktem Replagal u 17 % pacjentów nadal wykrywano przeciwciała. Natomiast u 7 % pacjentów, u których wykryto przeciwciała wykazano wytworzenie się tolerancji immunologicznej, na podstawie zniknięcia mian przeciwciał IgG w czasie leczenia. U pozostałych 76 % pacjentów nie wykrywano przeciwciał przez cały okres leczenia. U pacjentów pediatrycznych w wieku > 7 lat u 1 na 16 pacjentów płci męskiej w trakcie trwania badania stwierdzono obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko agalzydazie alfa. W przypadku tego pacjenta nie wykryto nasilenia działań niepożądanych. U pacjentów pediatrycznych w wieku < 7 lat u 0 na 7 pacjentów płci męskiej stwierdzono obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko agalzydazie alfa. W trakcie badań klinicznych u bardzo ograniczonej liczby pacjentów zgłaszano wyniki dodatnie dotyczące obecności przeciwciał IgE, niezwiązanej z reakcją anafilaktyczną. **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:** W przypadku ciężkiego uszkodzenia nerek odpowiedź nerek na enzymatyczną terapię zastępczą może być ograniczona, prawdopodobnie w wyniku nieodwracalnych zmian patologicznych w nerkach. W takich wypadkach upośledzenie funkcji nerek utrzymuje się w przewidywanych granicach naturalnej progresji choroby. **Sód:** Produkt leczniczy zawiera 14,2 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. **Działania niepożądane:** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Najczęściej odnotowywane działania niepożądane wiązały się z odczynami po infuzji, które występowały u 13,7 % dorosłych pacjentów leczonych produktem Replagal podczas badań klinicznych. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. **Zestawienie działań niepożądanych:** poniżej przedstawiono działania niepożądane, zaobserwowane u 344 pacjentów leczonych produktem Replagal w badaniach klinicznych, w tym 21 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w wywiadzie, 30 pacjentów pediatrycznych (<18 lat) i 17 pacjentek oraz spontaniczne zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Informacje przedstawiono za pomocą klasyfikacji według układów narządowych i częstości (bardzo często ≥1/10; często ≥1/100 do <1/10; niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100). Działania niepożądane umieszczone w kategorii o częstości „nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)” pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Występowanie zdarzenia u pojedynczego pacjenta jest określone jako niezbyt częste z punktu widzenia liczby leczonych pacjentów. U każdego pacjenta może wystąpić kilka działań niepożądanych. Stwierdzono następujące działania niepożądane po podaniu agalzydazy alfa: **Bardzo często:** obrzęki obwodowe, ból głowy, zawroty głowy, ból neuropatyczny, drżenie, niedoculica, parestezje, szumy uszne, kołatanie serca, duszność, kaszel, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, wymioty, nudności, ból brzucha, biegunka, wysypka, ból stawów, ból kończyn, ból mięśni, ból pleców, ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka, ból, astenia, zmęczenie; **Często:** zaburzenia smaku, hypersomnia, wzmożone łzawienie, nasilone szumy uszne, tachykardia, migotanie przedsionków, nadciśnienie, niedociśnienie, zaczerwienienie twarzy, chrypka, zespół cieśni gardłowej, wyciek wodnisty z nosa, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, pokrzywka, rumień, świąd, trądzik, nadmierne pocenie się, uczucie dyskomfortu w obrębie mięśni i kośćca, obrzęk obwodowy, obrzęki stawów, nadwrażliwość, uczucie ucisku w klatce piersiowej, nasilenie zmęczenia, uczucie gorąca, uczucie zimna, objawy grypopodobne, dyskomfort, złe samopoczucie; **Niezbyt często:** omamy węchowe, pogorszony odruch rogowki, tachyarytmia, zmniejszone nasycenie tlenem, nasilona wydzielina w gardle, obrzęk naczynioruchowy, sinica marmurkowata, uczucie ciężkości, reakcja anafilaktyczna, wysypka w miejscu podania; **Nieznana:** choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, skurcze komorowe dodatkowe. Patrz także punkt 4.4 ChPL. **Opis wybranych działań niepożądanych:** Reakcje związane z infuzją zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz również punkt 4.4 ChPL) mogą obejmować zdarzenia dotyczące serca, takie jak arytmie serca (migotanie przedsionków, dodatkowe komorowe skurcze serca, tachyarytmia), choroba niedokrwienna serca i niewydolność krążenia u pacjentów z chorobą Fabry’ego obejmującą struktury serca. Najczęściej występujące działania niepożądane związane z infuzją były łagodne i obejmowały dreszcze, gorączkę, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, nudności, duszności, drżenie i świąd. Objawy związane z infuzją mogą również obejmować zawroty głowy, nadmierne pocenie się, niedociśnienie, kaszel, wymioty i zmęczenie. Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne. **Dzieci i młodzież:** Działania niepożądane obserwowane w populacji pediatrycznej (dzieci i młodzież) były zasadniczo podobne do działań niepożądanych obserwowanych u dorosłych. Jednak częściej występowały reakcje związane z infuzją (gorączka, duszność, ból w klatce piersiowej) i nasilenie bólu. **Inne szczególne grupy pacjentów:** *Pacjenci z chorobami nerek:* Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w wywiadzie były podobne do tych zgłaszanych w ogólnej populacji pacjentów. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również do przedstawiciela odpowiedzialnego na adres: AE.POL@takeda.com. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Shire Human Genetic Therapies AB, Lindhagensgatan 120 , 112 51 Stockholm, Szwecja. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wydanych przez Komisję Europejską:** EU/1/01/189/001-003. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. **Odpłatność:** Leczenie finansowane w całości ze środków publicznych w ramach programu lekowego: B.104 LECZENIE CHOROBY FABRY’EGO (ICD 10: E.75.2). Przed zastosowaniem produktu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. **Informacja o leku opracowana na podstawie ChPL zatwierdzonej:** 06/2021.