

Replagal

R F

Takeda Pharma

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1 mg/ml
(klar och färglös)

Enzymsättningsbehandling för Fabrys sjukdom där diagnosen är fastställd

Aktiv substans:

Agalsidas alfa

ATC-kod:

A16AB03

Läkemedel från Takeda Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 08/2022.

Indikationer

Replagal är avsett som enzymsättningsbehandling under lång tid där diagnosen Fabrys sjukdom (α -galaktosidas A-brist) är fastställd.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Behandling med Replagal ska övervakas av läkare som har erfarenhet av behandling av patienter med Fabrys sjukdom eller andra ärftliga metaboliska sjukdomar.

Dosering

Replagal administreras med en dos om 0,2 mg/kg kroppsvikt varannan vecka som intravenös infusion under 40 minuter.

Speciella patientgrupper

Äldre patienter

Inga studier på patienter över 65 år har genomförts och ingen doseringsregim kan för närvarande rekommenderas för dessa patienter eftersom säkerhet och effekt ännu inte har fastställts.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Studier på patienter med nedsatt leverfunktion har ej genomförts.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av dosen är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Förekomsten av omfattande njurskada (eGFR < 60 ml/min) kan begränsa renal effekt av enzymsättningsbehandling. Det finns begränsade data från patienter som får dialys eller efter njurtransplantation och ingen dosjustering rekommenderas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Replagal för barn i åldern 0-6 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt Farmakodynamik men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

I kliniska studier på barn (7-18 år), som fick Replagal 0,2 mg/kg varannan vecka uppstod inga oväntade säkerhetsproblem (se avsnitt Farmakodynamik).

Administreringssätt

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Administrera infusionsvätskan under 40 minuter med hjälp av ett infusionsaggregat med integrerat filter.

Administrera inte Replagal tillsammans med andra läkemedel i samma infusionsaggregat.

Infusion av Replagal hemma och administrering av patienten i närvaro av en ansvarig vuxen eller administrering av patientens vårdgivare (självadministrering) kan övervägas för patienter som tolererar sina infusioner väl. Beslutet att patienten kan övergå till

infusion hemma och/eller självadministrering ska tas efter utvärdering och rekommendation av den behandlande läkaren.

Patienten och/eller vårdgivaren bör ges lämplig utbildning av den behandlande läkaren och/eller sjuksköterskan före självadministrering inleds. Dos och infusionshastighet ska förbli konstanta vid infusion hemma och inte ändras utan övervakning av sjukvårdspersonal. Självadministrering ska noga följas upp av den behandlande läkaren.

Alla patienter som får biverkningar under infusion hemma/självadministrering ska genast avbryta infusionsprocessen och uppsöka vård av sjukvårdspersonal. Därpå följande infusioner kan behöva ske under kliniska förhållanden.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Idiosynkratiska infusionsrelaterade reaktioner

Av de vuxna patienter som har behandlats med Replagal i kliniska studier har 13,7 % drabbats av idiosynkratiska infusionsrelaterade reaktioner. Fyra av de 17 (23,5 %) pediatrika patienter ≥ 7 år, vilka rekryterades i kliniska prövningar, drabbades av minst en infusionsreaktion under en behandlingsperiod på 4,5 år (genomsnittlig duration ungefär 4 år). Tre av 8 (37,5 %) pediatrika patienter < 7 års ålder drabbades av minst en infusionsrelaterad reaktion under en genomsnittlig observationstid på 4,2 år. De

vanligaste symtomen var frossbrytningar, huvudvärk, illamående, feber, rodnad och trötthet. Allvarliga infusionsreaktioner har rapporterats som mindre vanliga; symtom som rapporterades omfattade feber, frossbrytningar, takykardi, urtikaria, illamående/kräkning, angioneurotiskt ödem med förträngning i svalget, stridor och svullen tunga. Övriga infusionsrelaterade symtom kan omfatta yrsel och hyperhidros. En granskning av hjärthändelser visade att infusionsreaktioner kan vara associerade med hemodynamisk stress som utlöser hjärthändelser hos patienter med befintliga hjärtmanifestationer av Fabrys sjukdom.

Dessa reaktioner har i allmänhet uppstått under de första 2-4 månaderna efter påbörjad behandling med Replagal, även om de också har uppstått senare (efter 1 år). Dessa effekter avtar med tiden. Om lindriga eller måttliga akuta infusionsreaktioner uppstår ska vårdpersonal kontaktas omgående och lämpliga åtgärder vidtas. Infusionen kan stoppas tillfälligt (5 till 10 minuter) till dess att symtomen ger vika och infusionen åter kan sättas igång. Lindriga och övergående reaktioner kräver inte nödvändigtvis medicinsk behandling eller avbrytande av infusionen. Förebyggande oral eller intravenös behandling med antihistamin och/eller kortikosteroider en till 24 timmar före infusion kan dessutom förhindra efterföljande reaktioner hos de patienter vars reaktioner krävt symptomatisk behandling.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats. Om allvarliga överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner skulle

uppstå, måste administreringen av Replagal omedelbart avbrytas och lämplig behandling inledas. Allmänna medicinska rutiner för akut behandling måste iakttas.

Antikroppar mot proteinet

Liksom med alla läkemedelsprodukter som innehåller protein, kan patienter utveckla antikroppar mot proteinet. En låg koncentration av IgG-antikroppar har observerats hos ungefär 24 % av de manliga patienter som behandlats med Replagal. Baserat på begränsade data, har denna andel visat sig vara lägre (7 %) i den manliga pediatriiska populationen. Dessa IgG-antikroppar verkar ha utvecklats efter ungefär 3-12 månaders behandling. Efter 12 till 54 månaders behandling är 17 % av patienter som behandlats med Replagal fortfarande antikroppspositiva medan 7 % uppvisade tecken på en utveckling av immunologisk tolerans, baserat på försvinnandet av IgG-antikroppar över tid. Återstående 76 % var helt igenom antikroppsnegativa. Hos pediatriiska patienter > 7 års ålder var 1/16 manliga patienter positiva för IgG-antikroppar mot agalsidas alfa under studien. Ingen ökning i förekomsten av biverkningar upptäcktes hos denna patient. Hos pediatriiska patienter < 7 års ålder var 0/7 manliga patienter positiva för IgG-antikroppar mot agalsidas alfa. IgE-antikroppspositivitet som inte varit förknippad med anafylaxi har rapporterats i kliniska prövningar hos ett mycket begränsat antal patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Förekomsten av omfattande njurskador kan komma att begränsa njurarnas respons på enzymsättningsbehandling eventuellt p.g.a. underliggande irreversibla patologiska förändringar. I sådana fall,

ligger förlusten av njurfunktion kvar inom det förväntade intervallet för sjukdomens naturliga utveckling.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 14,2 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 0,7 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

Interaktioner

Replagal får inte administreras tillsammans med klorokin, amiodaron, benokin eller gentamicin eftersom dessa substanser potentiellt kan hämma intracellulär α -galaktosidas-aktivitet.

Eftersom α -galaktosidas A i sig är ett enzym, är det inte troligt att det är involverat i cytokrom P450-medierade läkemedelsinteraktioner. I kliniska studier administrerades samtidigt läkemedel mot neuropatisk smärta (t.ex. karbamazepin, fenytoin och gabapentin) till de flesta patienterna utan några tecken på interaktion.

Graviditet

Det finns mycket begränsade data på graviditeter där exponering för Replagal skett. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet eller embryonal-/fosterutveckling vid exponering under organogenesen (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning

Det är inte känt om Replagal utsöndras i bröstmjolk. Förskrivning till ammande kvinnor skall ske med försiktighet

Fertilitet

Inga effekter på den hanliga fertiliteten observerades i reproduktionsstudier på hanråttor.

Trafik

Replagal har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste rapporterade biverkningarna var infusionsreaktioner, vilka uppstod hos 13,7 % av de vuxna patienter som behandlades med Replagal i kliniska studier. De flesta biverkningar var lindriga till måttliga.

Tabell över biverkningar

Tabell 1 visar de biverkningar som rapporterades för de 344 patienter som behandlades med Replagal i kliniska studier, inklusive 21 patienter med anamnes på terminal njursjukdom, 30 pediatrika patienter (≤ 18 års ålder) och 17 kvinnliga patienter, och från spontana rapporter efter godkännande för försäljning. Informationen presenteras efter organsystem och frekvens (mycket vanlig $\geq 1/10$; vanlig $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanlig $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). De biverkningar som kategoriseras med förekomsten "ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)" är hämtade från spontana rapporter efter godkännande för försäljning. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Förekomsten av en händelse hos en enda patient definieras som mindre vanlig i förhållande till det

antal patienter som behandlats. En patient kan drabbas av flera biverkningar.

Följande biverkningar har identifierats för agalsidas alfa:

Tabell 1				
Organsystemklass	Biverkning			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	perifera ödem			
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, yrsel, neuropatisk smärta, tremor, hyperstesi, parestesi	dysgeusi, hypersomni	parosmi	
Ögon		ökad utsöndring av tårvätska	minskad kornealreflex	
Öron och balansorgan	tinnitus	förvärrad tinnitus		
Hjärtat	palpitationer	takykardi, förmaksflimmer	takyarytmi	ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, ventrikulär extrasystole
Blodkärl		hypertoni, hypotoni, blodvallning		

Tabell 1				
Organsystemklass	Biverkning			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	dyspné, hosta, nasofaryngit, faryngit	heshet, trångghetskänsla i svalget, rinorré	minskad syremättnad, ökad sekretion i halsen	
Magtarmkanalen	kräkningar, illamående, buksmärta, diarré	bukobehag		
Hud och subkutan vävnad	hudutslag	urtikaria, erytem, pruritus, acne, hyperhidros	angioneurotiskt ödem, livedo reticularis	
Muskuloskeletalsystemet och bindväv	artralgi, smärta i extremiteterna, myalgi, ryggsmärta	muskuloskeletala besvär, perifer svullnad, ledsvullnad	tyngdkänsla	
Immunsystemet		överkänslighet	anafylaktisk reaktion	
Allmänna symtom och/eller	bröstsmärta, fross-brytningar, feber, smärta, asteni, trötthet	trångghetskänsla i bröstet, förvärrad trötthet,	utslag vid injektionsstället	

Tabell 1				
Organsystemklass	Biverkning			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
symtom vid administreringsstället		värmekänsla, köldkänsla, influensa-liknande sjukdom, obehag, sjukdomskänsla		

Se även avsnitt Varningar och försiktighet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner som rapporterats efter godkännande för försäljning (se även avsnitt Varningar och försiktighet) kan omfatta hjärthändelser såsom hjärtarytmier (förmaksflimmer, ventrikulär extrasystole, takyarytmi), myokardischemi och hjärtsvikt hos patienter med Fabrys sjukdom involverande hjärtstrukturerna. De vanligaste infusionsrelaterade reaktionerna var lindriga och omfattade stelhet, feber, rodnad, huvudvärk, illamående, dyspné, tremor och klåda. Infusionsrelaterade symtom kan även omfatta yrsel, hyperhidros, hypotoni, hosta, kräkningar och trötthet. Överkänslighet, inklusive anafylaxi, har rapporterats.

Pediatrisk population

De biverkningsreaktioner som rapporterats i den pediatriiska populationen (barn och tonåringar) liknade i allmänhet de som rapporterats hos vuxna. Reaktioner i samband med infusion (pyrexia, dyspné, bröstsmärta) och ökad smärta förekom emellertid oftare.

Övriga särskilda populationer

Patienter med njursjukdom

De biverkningar som rapporterades för patienter med terminal njursjukdom (ESRD) liknade de som rapporterades för den allmänna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

I kliniska studier användes doser upp till 0,4 mg/kg en gång i veckan, och deras säkerhetsprofil skilde sig ej från den rekommenderade dosen på 0,2 mg/kg varannan vecka.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Fabrys sjukdom är en rubbning av glykosfingolipidlagringen som orsakas av bristande aktivitet hos lysosomenzymet α -galaktosidas A, vilket leder till ackumulation av globotriaosylceramid (Gb3 eller GL-3, även kallad ceramidtrihexosid (CTH)), glykosfingolipidsubstratet för detta enzym. Agalsidas alfa katalyserar hydrolysen av Gb3, och avskiljer en terminal galaktosrest från molekylen. Behandling med enzymet har visat sig minska ackumulationen av Gb3 i många celltyper inklusive endotel- och parenkymceller. Agalsidas alfa har producerats i en human cellinje för att möjliggöra en human glykosyleringsprofil för att främja upptaget via mannos-6-fosfatreceptorer på målcellernas yta. Valet av dosen på 0,2 mg/kg (infusion under 40 minuter) till de kliniska studierna för registrering var avsett att tillfälligt mätta förmågan hos mannos-6-fosfatreceptorerna att internalisera agalsidas alfa i levern och möjliggöra distribution av enzym till andra relevanta organvävnader. Data från patienter tyder på att det krävs minst 0,1 mg/kg för att uppnå ett farmakodynamiskt svar.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten av Replagal bedömdes i två randomiserade, placebokontrollerade dubbla blindtest och utökade open label test på totalt fyrtio patienter med diagnosen Fabrys sjukdom grundad på kliniska och biokemiska rön. Patienterna fick den rekommenderade dosen av Replagal, 0,2 mg/kg. Tjugofem patienter fullföljde studien och ingick sedan i en utökad studie. Efter sex månaders behandling observerades en signifikant minskning av smärtnivån hos patienter som behandlades med

Replagal jämfört med placebo ($p = 0,021$), enligt mätningar med Brief Pain Inventory (en godkänd skala för mätning av smärta). Detta associerades med en signifikant minskning av medicineringen mot kronisk neuropatisk smärta samt antalet dagar med smärtstillande medel. I följande studier på manliga pediatrika patienter över 7 års ålder observerades en smärtminskning efter 9 och 12 månader med Replagalbehandling jämfört med före behandling. Denna smärtminskning kvarstod under 4 års behandling med Replagal hos 9 patienter (hos patienter 7–18 års ålder).

Tolv till 18 månaders behandling med Replagal gav förbättrad livskvalitet (QoL), enligt mätningar med validerade instrument.

Efter sex månaders behandling med Replagal stabiliserades njurfunktionen jämfört med en försämring hos patienterna som behandlades med placebo. Resultat av njurbiopsier visade en signifikant ökning av andelen normala glomeruli och en signifikant minskning av andelen glomeruli med mesangial utvidgning hos patienter som behandlades med Replagal jämfört med de patienter som behandlades med placebo. Efter tolv till arton månaders underhållsbehandling med Replagal förbättrades njurfunktionen, enligt mätningar av inulinbaserad glomerulär filtrationshastighet, med $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p = 0,030$). Längre tids behandling (48–54 månader) gav en stabilisering av GFR hos manliga patienter med normalt utgångsvärde för GFR (≥ 90 ml/min/1,73 m²) och med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 60 till < 90 ml/min/1,73 m²), samt sänkte hastigheten för njurfunktionsförsämringen och för utvecklingen till terminal njursjukdom hos manliga Fabrypatienter med mer allvarligt nedsatt njurfunktion (GFR 30 till < 60 ml/min/1,73m²).

I en andra studie fullföljde femton patienter med vänsterkammarmhypertrofi en placebokontrollerad studie under sex månader och ingick sedan i en utökad studie. Behandlingen med Replagal ledde i den kontrollerade studien till en minskning på 11,5 g av vikten av vänster kammare enligt mätning med MRI, medan placebobehandlade patienter visade en ökning av vikten av vänster kammare på 21,8 g. I den första studien som omfattade 25 patienter ledde behandlingen med Replagal dessutom till en signifikant minskning av hjärtats vikt efter 12 till 18 månaders underhållsbehandling ($p < 0,001$). Replagal sattes även i samband med en förbättring av hjärtmuskelverksamheten, en minskning av den genomsnittliga QRS-tiden och en samtidig minskning av tjockleken på septum vid ekokardiografi. Två patienter med högersidigt grenblock, som ingick i studierna, återfick normal rytm efter behandling med Replagal. Följande öppna studier visade en signifikant minskning från utgångsvärdet för vänsterkammarmassa (LV-massa) med ekokardiografi hos både manliga och kvinnliga Fabrypatienter under 24–36 månaders behandling med Replagal. Minskningarna i LV-massa, som observerades med ekokardiografi hos både manliga och kvinnliga Fabrypatienter under 24–36 månaders Replagalbehandling, var förknippade med relevanta eller (kliniskt) meningsfulla symtomförbättringar uppmätta med hjälp av NYHA och CCS hos Fabrypatienter med allvarlig hjärtsvikt eller anginasymtom vid baslinjen.

Jämfört med placebobehandling, ledde behandlingen med Replagal även till en minskad ackumulation av Gb3. Efter de första sex månadernas behandling observerades genomsnittliga minskningar om ca 20-50 % i plasma, urinsediment, prover från lever-, njur- och hjärtbiopsier. Efter 12 till 18 månaders behandling observerades en

minskning med 50-80 % i plasma- och urinsediment. De metaboliska effekterna associerades även till en kliniskt signifikant viktökning, ökad svettning och ökad energi. I likhet med de kliniska effekterna av Replagal, minskade behandlingen med enzymet ackumulationen av Gb3 i många celltyper, däribland glomerulära och tubulära epitelceller i njurarna, endotelceller i njurkapillärerna (endotelceller i kapillärerna i hjärta och hud undersöktes inte) och hjärtmuskels celler. Hos manliga pediatrika Fabrypatienter minskade Gb3 i plasma med 40-50 % efter 6 månaders Replagalbehandling 0,2 mg/kg och denna minskning kvarstod hos 11 patienter efter totalt 4 års behandling.

Infusion av Replagal i hemmet kan övervägas för patienter som tolererar sina infusioner väl.

Pediatrik population

Hos manliga pediatrika Fabrypatienter ≥ 7 års ålder, kan hyperfiltrering vara den tidigaste manifestationen av njurengagemang i sjukdomen. En minskning av deras hypernormala eGFR-nivåer observerades inom 6 månader efter påbörjad Replagalbehandling. Efter ett års behandling med agalsidas alfa 0,2 mg/kg varannan vecka, sjönk den onormalt höga eGFR-nivån från $143,4 \pm 6,8$ till $121,3 \pm 5,6$ ml/minut/1,73 m² i denna subgrupp och dessa eGFR-nivåer stabiliserades inom normalområdet under 4 års behandling med Replagal 0,2 mg/kg, vilket även eGFR-nivåerna hos patienter utan hyperfiltrering gjorde.

Hos manliga pediatrika patienter ≥ 7 års ålder var variabiliteten i hjärtfrekvens onormal före behandling och förbättrades efter 6 månaders behandling med Replagal hos 15 pojkar och

förbättringen kvarstod under 6,5 års behandling med Replagal 0,2 mg/kg i en öppen långtidsförlängningsstudie på 9 pojkar. Hos 9 pojkar med vänsterkammarmassa (LVMI) indexerad efter längd^{2,7} inom normalområdet för barn ($< 39 \text{ g/m}^{2,7}$ hos pojkar) före behandling förblev LVMI stabil på nivåer som låg under tröskelvärdet för vänsterkammarrhypertrofi (LVH) under de 6,5 årens behandling. I en andra studie på 14 patienter ≥ 7 års ålder överensstämde resultaten beträffande variabiliteten i hjärtfrekvens med tidigare fynd. I denna studie hade endast en patient LVH före behandling och förblev stabil över tiden.

För patienter mellan 0 och 7 års ålder tyder begränsade data inte på några specifika säkerhetsproblem.

Studie på patienter som byter från agalsidas beta till Replagal (agalsidas alfa)

100 patienter [naiva ($n = 29$) eller tidigare behandlade med agalsidas beta som bytte till Replagal ($n = 71$)] behandlades i upp till 30 månader i en öppen, okontrollerad studie. En analys visade att allvarliga biverkningar rapporterades hos 39,4 % av de patienter som bytte från agalsidas beta jämfört med 31,0 % av dem som var naiva för behandling före studiestart. Patienter som bytte från agalsidas beta till Replagal hade en säkerhetsprofil som överensstämde med den som observerats vid annan klinisk erfarenhet. Infusionsrelaterade reaktioner förekom hos 9 patienter i den naiva populationen, (31,0 %) jämfört med 27 patienter i populationen som bytte behandling, (38,0 %).

Studie med varierande doseringsregim

I en öppen, randomiserad studie förelåg det inga statistiskt signifikanta skillnader i medelförändring från baseline av LVMI eller andra effektmått (hjärtfunktionsstatus, njurfunktion och farmakodynamisk aktivitet) mellan vuxna patienter som behandlades i 52 veckor med 0,2 mg/kg intravenöst varannan vecka (n = 20) och de som behandlades med 0,2 mg/kg en gång i veckan (n = 19). I varje behandlingsgrupp förblev LVMI stabilt under behandlingsperioden i studien. Den totala frekvensen av allvarliga incidenter (SAE) i varje behandlingsgrupp visade inte någon uppenbar effekt av behandlingsregimen på SAE-profilen i de olika behandlingsgrupperna.

Immunogenitet

Antikroppar mot agalsidas alfa har inte visat sig ha något samband med några kliniskt signifikanta effekter på säkerhet (t.ex. infusionsreaktioner) eller effektivitet.

Farmakokinetik

Enstaka doser med agalsidas alfa, 0,007–0,2 mg enzym per kg kroppsvikt, administrerades till vuxna manliga patienter som intravenösa infusioner under 20–40 minuter medan kvinnliga patienter fick 0,2 mg enzym per kg kroppsvikt under 40-minuters-infusioner. De farmakokinetiska egenskaperna påverkades föga av enzymdosen. Efter en enda intravenös dos på 0,2 mg/kg, skedde distribution och eliminering av agalsidas alfa i blodcirkulationen i två faser. De farmakokinetiska parametrarna för manliga och kvinnliga patienter skiljde sig inte åt på ett signifikant sätt. Halveringstiden för eliminering var 108 ± 17 minuter för män jämfört med 89 ± 28 minuter för kvinnor och distributionsvolymen var ungefär 17 % av kroppsvikten för båda könen. Clearance efter

normalisering för kroppsvikt var 2,66 och 2,10 ml/min/kg för män respektive kvinnor. Mot bakgrund av likheten mellan de farmakokinetiska egenskaperna för agalsidas alfa hos män och kvinnor, förväntas även vävnadsdistributionen vara jämförbar för manliga och kvinnliga patienter.

Efter sex månaders behandling med Replagal visade 12 av 28 manliga patienter förändringar i farmakokinetiken med tydligt ökat clearance. Dessa förändringar var kopplade till utvecklingen av låga koncentrationer av antikroppar mot agalsidas alfa, men inga kliniskt signifikanta effekter på säkerhet eller effektivitet observerades på de patienter som ingick i studierna.

Med utgångspunkt från analysen av leverbiopsier som gjorts före och efter dosering på män med Fabrys sjukdom, uppskattades halveringstiden i vävnader till mer än 24 timmar varvid leverns upptagning av enzymet uppskattas vara ca 10 % av den administrerade dosen.

Agalsidas alfa är ett protein. Det förväntas inte binda till proteiner. Det förväntas att dess metaboliska nedbrytning sker på samma sätt som för andra proteiner, dvs. Peptidhydrolys. Agalsidas alfa kan sannolikt inte interagera med andra läkemedel.

Nedsatt njurfunktion

Njurarnas eliminering av agalsidas alfa anses vara en elimineringsväg av mindre betydelse eftersom de farmakokinetiska egenskaperna inte ändras vid nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom metabolismen förväntas ske genom peptidhydrolys förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken hos agalsidas alfa på ett kliniskt signifikant sätt.

Pediatrisk population

Hos barn i åldern 7–18 år försvann Replagal i dosen 0,2 mg/kg snabbare från cirkulationen än hos vuxna. Genomsnittlig eliminering för Replagal hos barn i åldern 7–11 år, hos tonåringar 12–18 år och hos vuxna var 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg respektive 2,3 ml/min/kg. Farmakodynamiska data tyder på att, vid en dos på 0,2 mg/kg Replagal, är minskningarna av Gb3 i plasma mer eller mindre jämförbara mellan ungdomar och yngre barn (se avsnitt Farmakodynamik).

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Genotoxicitet och karcinogenicitet förväntas inte. Studier på reproduktionstoxicitet hos honråttor och kaniner har inte visat någon effekt på dräktighet och fosterutveckling. Inga studier har utförts i samband med partus eller peri-/postnatal utveckling. Det är inte känt om Replagal passerar placenta.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 1 mg agalsidas alfa*.

Varje injektionsflaska om 3,5 ml koncentrat innehåller 3,5 mg agalsidas alfa.

*agalsidas alfa är det mänskliga proteinet α -galaktosidas A som produceras i en human cellinje genom genteknik.

Hjälpmedel med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 14,2 mg natriumklorid per injektionsflaska.

Förteckning över hjälpämnen

Enbasiskt natriumfosfat, monohydrat

Polysorbat 20

Natriumklorid

Natriumhydroxid

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Kemisk och fysisk stabilitet har visat sig vid användning under 24 timmar i 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är tider och förhållanden för förvaring av brukslösning före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, om inte

utspädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Särskilda anvisningar för destruktion

- Beräkna dosen och det antal Replagal injektionsflaskor som behövs.
- Ändring av dos ska endast ske enligt anvisning av behandlande läkare.
- Späd ut den totala volymen koncentrerad Replagal som krävs i 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml för infusion (0,9 %). Se till att använda sterilt förfaringssätt eftersom Replagal inte innehåller något konserveringsmedel eller bakteriostatiskt medel. Efter utspädning ska lösningen försiktigt blandas men inte skakas.
- Då infusionsvätskan inte innehåller några konserveringsmedel, rekommenderas administrering så snart som möjligt efter utspädning.

- Lösningen ska före administrering inspekteras visuellt för kontroll av partiklar eller missfärgning.
- Enbart för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

En klar och färglös lösning.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1 mg/ml (klar och färglös)

3,5 milliliter injektionsflaska, 16640:44, F

4 x 3,5 milliliter injektionsflaska, *tillhandahålls ej*

10 x 3,5 milliliter injektionsflaska, *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1 mg/ml