

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Replagal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Agalsidase alfa*.
Jede Durchstechflasche mit 3,5 ml Konzentrat enthält 3,5 mg Agalsidase alfa.

*Agalsidase alfa ist das auf gentechnologischem Weg in einer menschlichen Zell-Linie produzierte menschliche Protein α -Galactosidase A.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 14,2 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Replagal ist zur langfristigen Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α -Galactosidase A Mangel) angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Replagal muss von einem Arzt beaufsichtigt werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry oder anderen erbten Stoffwechselkrankheiten verfügt.

Dosierung

Replagal wird jede zweite Woche in einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht durch intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 40 Minuten verabreicht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Studien an Patienten über 65 Jahren wurden nicht durchgeführt, und für diese Patienten kann derzeit keine Dosierungsverordnung empfohlen werden, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit noch nicht nachgewiesen wurden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosierungsanpassung erforderlich.

Bei Vorliegen einer beträchtlichen Nierenschädigung (eGFR < 60 ml/min) kann die Nierenreaktion auf eine Enzymersatztherapie eingeschränkt sein. Für Dialyse-Patienten oder Patienten, die eine

Nierentransplantation erhalten haben, liegen nur begrenzte Daten vor; es wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Replagal bei Kindern im Alter von 0-6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

In klinischen Studien mit Kindern (7-18 Jahren), die Replagal 0,2 mg/kg alle zwei Wochen erhalten hatten, sind keine unerwarteten Sicherheitsprobleme aufgetreten (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Verabreichen Sie die Infusionslösung über einen Zeitraum von 40 Minuten über eine intravenöse Leitung mit integriertem Filter.

Replagal nicht gleichzeitig mit anderen Mitteln über dieselbe intravenöse Leitung infundieren.

Bei Patienten, die ihre Infusionen gut vertragen, kann die Replagal-Infusion zu Hause und in Gegenwart eines verantwortlichen Erwachsenen durch den Patienten oder durch den Betreuer des Patienten (Selbstverabreichung) in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung darüber, ob ein Patient auf die häusliche Infusion und/oder Selbstverabreichung umgestellt werden kann, sollte nach Beurteilung und Empfehlung des behandelnden Arztes erfolgen.

Der behandelnde Arzt und/oder die Pflegekraft sollten den Patienten und/oder Betreuer vor Einleitung der Selbstverabreichung entsprechend unterweisen. Dosis und Infusionsgeschwindigkeit sollten zu Hause konstant gehalten und nicht ohne Aufsicht einer medizinischen Fachkraft geändert werden. Die Selbstverabreichung sollte engmaschig vom behandelnden Arzt überwacht werden.

Patienten, bei denen während der häuslichen Infusion/Selbstverabreichung unerwünschte Ereignisse auftreten, müssen die Infusion sofort beenden und eine medizinische Fachkraft kontaktieren. Nachfolgende Infusionen müssen gegebenenfalls in einer klinischen Einrichtung verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Idiosynkratische Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion

13,7 % der in klinischen Studien mit Replagal behandelten erwachsenen Patienten zeigten idiosynkratische Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion. Vier von 17 (23,5%) pädiatrischen Patienten im Alter von 7 Jahren oder älter, die an klinischen Studien teilnahmen, entwickelten im Lauf von 4,5 Behandlungsjahren (mittlere Dauer etwa 4 Jahre) mindestens eine infusionsbedingte Reaktion. Bei drei von 8 (37,5%) pädiatrischen Patienten unter 7 Jahren trat über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 4,2 Jahren hinweg mindestens eine infusionsbedingte Reaktion auf.

Insgesamt war der Prozentsatz der Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion bei weiblichen Patienten signifikant niedriger als bei männlichen Patienten. Die häufigsten Symptome waren Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, Pyrexie, Rötung und Müdigkeit. Ernsthafte infusionsbedingte Reaktionen wurden gelegentlich berichtet; zu den Symptomen gehörten Pyrexie, Rigor, Tachykardie, Urtikaria, Übelkeit/Erbrechen, angioneurotisches Ödem mit Engegefühl im Hals, Stridor und geschwollene Zunge. Weitere mögliche Symptome im Zusammenhang mit der Infusion können Schwindel und Hyperhidrose sein. Eine Bewertung kardialer Ereignisse ergab, dass Infusionsreaktionen mit hämodynamischem Stress einhergehen können, der bei Patienten mit vorhandenen kardialen Manifestationen der Fabry-Krankheit kardiale Ereignisse auslöst.

Die Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 2-4 Monate nach Beginn der Behandlung mit Replagal auf; es wurde jedoch auch ein späteres Einsetzen (nach 1 Jahr) berichtet. Diese Wirkungen gingen mit der Zeit zurück. Wenn leichte oder mäßige akute Infusionsreaktionen auftreten, muss sofort ärztliche Versorgung aufgesucht werden, und geeignete Maßnahmen müssen ergriffen werden. Die Infusion kann vorübergehend (für 5 bis 10 Minuten) unterbrochen werden, bis die Symptome nachlassen, und die Infusion dann fortgesetzt werden kann. Leichte und vorübergehende Reaktionen erfordern möglicherweise keine medizinische Behandlung oder einen Abbruch der Infusion. Darüber hinaus kann eine orale oder intravenöse Vorbehandlung mit Antihistaminen und/oder Corticosteroiden, 1 bis 24 Stunden vor der Infusion, in den Fällen, in denen eine symptomatische Behandlung erforderlich war, das nachfolgende Auftreten von Reaktionen verhindern.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es sind Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden. Wenn schwere Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit Replagal sofort abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Die gegenwärtigen medizinischen Standards zur Notfallbehandlung sind einzuhalten.

Antikörper gegen das Protein

Wie bei allen proteinhaltigen Arzneimitteln können die Patienten Antikörper gegen das Protein entwickeln. Bei etwa 24 % der mit Replagal behandelten männlichen Patienten wurden IgG-Antikörperreaktionen mit niedrigem Titer beobachtet. Bei der männlichen pädiatrischen Population war dieser Prozentsatz niedriger (7%), wie die begrenzten Daten gezeigt haben. Diese IgG-Antikörper schienen sich nach etwa 3-12 Monaten Behandlungszeit zu entwickeln. Nach 12 bis 54 Monaten Therapie waren 17 % der mit Replagal behandelten Patienten immer noch antikörper-positiv, während 7 % aufgrund des allmählichen Verschwindens der IgG-Antikörper Anzeichen für die Entwicklung einer immunologischen Toleranz zeigten. Die übrigen 76 % waren durchgehend antikörper-negativ. Bei pädiatrischen Patienten im Alter über 7 Jahren wurde 1 von 16 männlichen Patienten während der Studie positiv auf IgG-Antikörper gegen Agalsidase alfa getestet. Bei diesem Patienten wurde kein Anstieg der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse festgestellt. Bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 7 Jahren wurde von den 7 männlichen Patienten während der Studie keiner positiv auf IgG-Antikörper gegen Agalsidase alfa getestet. In den klinischen Prüfungen wurden bei einer sehr begrenzten Anzahl von Patienten positive IgE-Antikörpertiter ohne Zusammenhang mit Anaphylaxie festgestellt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Vorliegen einer erheblichen Nierenschädigung kann die renale Antwort auf die Enzym-Ersatz-Therapie eingeschränkt sein, möglicherweise wegen zugrunde liegender irreversibler pathologischer Veränderungen. In solchen Fällen bleibt der Verlust der renalen Funktion innerhalb der erwarteten Grenzen des natürlichen Fortschreitens der Erkrankung.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 14,2 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Replagal darf nicht zusammen mit Chloroquin, Amiodaron, Benoquin oder Gentamicin angewendet werden, da diese Substanzen die intrazelluläre α -Galactosidase-Aktivität hemmen können.

Da α -Galactosidase A selbst ein Enzym ist, ist es ein unwahrscheinlicher Kandidat für durch Cytochrom P450 vermittelte Interaktionen zwischen Arzneimitteln. In klinischen Studien wurden den meisten Patienten gleichzeitig Arzneimittel zur Behandlung neuropathischer Schmerzen (wie Carbamazepin, Phenytoin und Gabapentin) verabreicht, ohne dass sich Hinweise auf Wechselwirkungen ergeben hätten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Daten über Replagal-exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien mit Expositionen während der Organogenese ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf Schwangerschaft oder embryonale/fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Replagal in die Muttermilch übergeht. Bei der Anwendung bei stillenden Frauen ist Vorsicht geboten.

Fertilität

Die an männlichen Ratten durchgeführten Reproduktionsstudien ergaben keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Replagal hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion, die bei 13,7 % der in klinischen Studien mit Replagal behandelten erwachsenen Patienten auftraten. Die meisten Nebenwirkungen waren ihrer Stärke nach leicht bis mäßig.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der Tabelle 1 sind Nebenwirkungen aufgeführt, die bei den 344 in klinischen Studien mit Replagal behandelten Patienten berichtet wurden, darunter 21 Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium in der Vorgeschichte, 30 pädiatrische Patienten (im Alter von ≤ 18 Jahren) sowie 17 weibliche Patienten. Die nach dem Inverkehrbringen spontan gemeldeten Nebenwirkungen sind ebenfalls darin enthalten. Die Informationen sind nach Organsystemklassen und Häufigkeit (sehr häufig $\geq 1/10$;

häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1.000$, $< 1/100$) geordnet dargestellt. Die Nebenwirkungen, deren Vorkommenshäufigkeit als „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) klassifiziert wurde, stammen aus den Spontanmeldungen nach dem Inverkehrbringen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Das Auftreten eines Ereignisses bei einem einzelnen Patienten wird angesichts der Anzahl der behandelten Patienten als „gelegentlich“ definiert. Es ist möglich, dass ein einzelner Patient mehrere Nebenwirkungen aufweist.

Für Agalsidase alfa sind die folgenden Nebenwirkungen festgestellt worden:

Tabelle1				
Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Ödem peripher			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindelgefühl, neuropathischer Schmerz, Tremor, Hypästhesie, Parästhesie	Geschmacksstörung, Hypersomnie	Parosmie	
Augenerkrankungen		Tränensekretion verstärkt	Kornealreflex abgeschwächt	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Tinnitus verschlimmert		
Herzkrankungen	Palpitationen	Tachykardie, Vorhofflimmern	Tachyarrhythmie	Myokardischämie, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie, Rötung		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis, Pharyngitis	Heiserkeit, Engegefühl des Halses, Rhinorrhoe	Sauerstoffsättigung erniedrigt, Sekretion im Rachenraum erhöht/ klebrige Sekretion	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Diarrhoe	abdominale Beschwerden		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Urtikaria, Erythem, Pruritus, Akne, Hyperhidrose	angio-neurotisches Ödem, Livedo reticularis	

Tabelle1				
Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Gliedmaßen-schmerzen, Myalgie, Rücken-schmerzen	muskulo-skeletale Beschwerden, periphere Schwellung, Gelenk-schwellung	Gefühl der Schwere	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	anaphylaktische Reaktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustkorb-schmerz, Schüttelfrost, Fieber, Schmerzen, Asthenie, Ermüdung	Brustenge, Ermüdung verstärkt, Wärmegefühl, Kältegefühl, grippeähnliche Erkrankung, Beschwerden, Unwohlsein	Ausschlag an der Injektionsstelle	

Siehe auch Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die im Rahmen der Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen berichteten infusionsbedingten Reaktionen (siehe auch Abschnitt 4.4) können bei Patienten mit Morbus Fabry unter Miteinbeziehung der Herzstrukturen kardiale Ereignisse wie Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, Tachyarrhythmien), Myokardischämie und Herzinsuffizienz einschließen. Die häufigsten infusionsbedingten Reaktionen waren leicht und umfassten Schüttelfrost, Pyrexie, Hitzegefühl, Kopfschmerz, Übelkeit, Dyspnoe, Tremor und Juckreiz. Weitere infusionsbedingte Symptome können Schwindel, Hyperhidrose, Hypotonie, Husten, Erbrechen und Ermüdung sein. Fälle von Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie sind berichtet worden.

Kinder und Jugendliche

Die in der pädiatrischen Population (Kinder und Jugendliche) berichteten unerwünschten Nebenwirkungen waren im Allgemeinen die gleichen wie bei Erwachsenen. Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion (Pyrexie, Dyspnoe, Schmerzen im Brustkorb) sowie Schmerzverschlimmerung traten jedoch häufiger auf.

Sonstige besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die unerwünschten Nebenwirkungen bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium in der Vorgeschichte waren die gleichen wie bei der allgemeinen Patientenpopulation.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Prüfungen sind Dosierungen bis 0,4 mg/kg wöchentlich verwendet worden. Das Sicherheitsprofil bei diesen Dosierungen unterschied sich nicht von dem der empfohlenen Dosis von 0,2 mg/kg alle zwei Wochen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Verdauungstrakt- und Stoffwechsel-Arzneimittel – Enzyme,
ATC-Code: A16AB03

Wirkmechanismus

Morbus Fabry ist eine Störung der Glykosphingolipid-Speicherung, die durch fehlende Aktivität des lysosomalen Enzyms α -Galactosidase A verursacht wird und zu einer Ansammlung von Globotriaosylceramid (Gb3 oder GL-3, auch als Ceramid-Trihexosid (CTH) bekannt) führt, dem Glykosphingolipid-Substrat für dieses Enzym. Agalsidase alfa katalysiert die Hydrolyse von Gb3 durch Abspaltung eines endständigen Galactose-Rests von dem Molekül. Es hat sich gezeigt, dass die Behandlung mit diesem Enzym die Ansammlung von Gb3 in vielen Zelltypen, einschließlich der Endothel- und Parenchymzellen, reduziert. Agalsidase alfa wurde in einer menschlichen Zelllinie produziert, um ein menschliches Glycosylierungsprofil zu erzielen, das die Aufnahme durch Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren auf der Oberfläche der angezielten Zellen beeinflussen kann. Mit der Wahl einer Dosis von 0,2 mg/kg (als Infusion über 40 Minuten) in den klinischen Zulassungsstudien wurde beabsichtigt, die Fähigkeit der Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren zur Aufnahme der Agalsidase alfa in der Leber vorübergehend zu sättigen und eine Verteilung des Enzyms auf andere relevante Organgewebe zu ermöglichen. Die an den Patienten gewonnenen Daten weisen darauf hin, dass zum Erreichen einer pharmakodynamischen Reaktion mindestens 0,1 mg/kg erforderlich sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Replagal wurde in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien und offenen Erweiterungsstudien an insgesamt vierzig Patienten mit Morbus Fabry Diagnose auf der Grundlage von klinischen und biochemischen Daten beurteilt. Die Patienten erhielten die empfohlene Dosis von 0,2 mg/kg Replagal. Fünfundzwanzig Patienten beendeten die Studie und nahmen anschließend an einer Erweiterungsstudie teil. Nach 6 Monaten Therapie ergab sich bei den mit Replagal behandelten Patienten eine signifikante Verringerung der Schmerzen (gemessen anhand des Brief Pain Inventory, einer validierten Messskala für Schmerzen) im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhalten hatten ($p=0,021$). Dies ging mit einer signifikanten Verringerung bei der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen sowie bei der Anzahl der Tage mit Schmerzbehandlung einher. In späteren Studien an männlichen pädiatrischen Patienten im Alter von über 7 Jahren wurde nach 9 und 12 Monaten Replagal-Therapie eine Verringerung der Schmerzen im Vergleich zum prätherapeutischen Ausgangswert beobachtet. Diese Schmerzverringerung dauerte bei 9 Patienten während der 4-jährigen Behandlung mit Replagal an (bei Patienten im Alter von 7 – 18 Jahren).

Wie Messungen mit validierten Instrumenten ergaben, führten 12 bis 18 Monate Behandlung mit Replagal zu einer Verbesserung der Lebensqualität (QoL: quality of life).

Nach 6-monatiger Therapie stabilisierte Replagal die renale Funktion; dagegen wiesen die Patienten, die Placebo erhalten hatten, einen Rückgang auf. Nierenbiopsieproben ergaben eine signifikante Zunahme in der Fraktion der normalen Glomeruli sowie eine signifikante Abnahme in der Fraktion der Glomeruli mit mesangialer Erweiterung bei den mit Replagal behandelten Patienten, im Gegensatz zu den mit Placebo behandelten Patienten. Nach 12 bis 18 Monaten Erhaltungstherapie verbesserte Replagal die anhand der Inulin-basierten glomerulären Filtrationsrate gemessene renale Funktion um

8,7 ± 3,7 ml/min (p=0,030). Eine längerfristige Therapie (48-54 Monate) führte bei männlichen Patienten mit normaler prätherapeutischer GFR (≥ 90 ml/min/1,73 m²) und bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierendysfunktion (GFR 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) zu einer Stabilisierung der GFR, und bei männlichen Fabry-Patienten mit schwerwiegenderer Nierendysfunktion (GFR 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²) verlangsamte sich die Verschlechterung der Nierenfunktion und die Progression zum Endstadium einer Nierenerkrankung.

In einer zweiten Studie durchliefen fünfzehn Patienten mit Hypertrophie des linken Herzventrikels eine 6-monatige Placebo-kontrollierte Studie und nahmen anschließend an einer Erweiterungsstudie teil. Die Behandlung mit Replagal ergab anhand einer Messung per Magnetresonanzbildherzeugung (MRI) eine Verringerung der linksventrikulären Masse um 11,5 g in der kontrollierten Studie, während die Patienten, die Placebo erhalten hatten, eine Zunahme der linksventrikulären Masse von 21,8 g aufwiesen. Darüber hinaus bewirkte Replagal in der ersten Studie mit 25 Patienten auch eine signifikante Verringerung der kardialen Masse nach 12 bis 18 Monaten Erhaltungstherapie (p < 0,001). Replagal wurde außerdem mit einer verbesserten myokardialen Kontraktilität, einer Verringerung der durchschnittlichen QRS-Dauer und einer damit einher gehenden verringerten Septumstärke bei der Echokardiographie in Zusammenhang gebracht. In den durchgeführten Studien kamen zwei Patienten mit Rechtsschenkelblock nach der Therapie mit Replagal zu normalen Befunden zurück. In den späteren informationsoffenen Studien zeigte die Echokardiographie sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Fabry-Patienten, die 24 bis 36 Monate mit Replagal behandelt worden waren, eine gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert signifikante Reduktion der linksventrikulären Masse. Die durch Echokardiographie beobachtete Reduktion der LV-Masse bei männlichen wie weiblichen Fabry-Patienten über einen Zeitraum von 24 bis 36 Monaten Replagal-Behandlung war mit einer bedeutenden Symptomverbesserung verbunden, gemessen nach der NYHA- bzw. der CCS-Klassifikation bei Fabry-Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder pektanginösen Symptomen zu Behandlungsbeginn.

Im Vergleich mit dem Placebo verringerte die Behandlung mit Replagal auch die Ansammlung von Gb3. Nach den ersten 6 Monaten Therapie wurde eine durchschnittliche Verringerung von etwa 20 - 50 % in Plasma und Urinsediment sowie in den Leber-, Nieren- und Herzbiopsieproben beobachtet. Nach 12 bis 18 Monaten Behandlung wurde im Plasma- und Urinsediment eine Verringerung von 50 – 80 % beobachtet. Die metabolischen Auswirkungen wurden auch mit einer klinisch signifikanten Gewichtszunahme, vermehrtem Schwitzen und vermehrter Energie in Verbindung gebracht. In Übereinstimmung mit dem klinischen Wirkungsspektrum von Replagal führte die Behandlung mit dem Enzym auch zu einer reduzierten Ansammlung von Gb3 in vielen Zelltypen, einschließlich der renalen glomerulären und tubulären Epithelzellen, der renalen kapillaren Endothelzellen (kardiale und dermale kapillare Endothelzellen wurden nicht untersucht) und der kardialen Myocyten. Bei männlichen pädiatrischen Fabry-Patienten ging der Gb3-Spiegel im Plasma nach 6-monatiger Therapie mit Replagal 0,2 mg/kg um 40 – 50 % zurück. Diese Reduktion hielt nach insgesamt 4-jähriger Behandlung bei 11 Patienten an.

Bei Patienten, die ihre Infusionen gut vertragen, kann in Betracht gezogen werden, die Replagal-Infusion zu Hause durchzuführen.

Kinder und Jugendliche

Bei männlichen pädiatrischen Fabry Patienten im Alter von 7 Jahren und älter kann Hyperfiltration die erste Manifestation eines krankheitsbedingten Befalls der Nieren darstellen. Ein Rückgang ihrer hypernormalen eGFR wurde innerhalb von 6 Monaten nach Einleitung der Replagal-Therapie beobachtet. Nach einjähriger Behandlung mit Agalsidase alfa 0,2 mg/kg alle zwei Wochen, reduzierte sich die anomal hohe eGFR in dieser Untergruppe von $143,4 \pm 6,8$ auf $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m²; dieselben eGFR stabilisierten sich im normalen Bereich während einer vierjährigen Therapie mit Replagal 0,2 mg/kg, ebenso wie die eGFR der Nicht-Hyperfiltrierer.

Bei männlichen pädiatrischen Patienten im Alter von mindestens 7 Jahren war die Variabilität der Herzfrequenz zu Studienbeginn anomal, verbesserte sich aber bei 15 der Jungen nach 6-monatiger Behandlung mit Replagal. Diese Verbesserung wurde bei 9 Jungen im Verlauf der 6,5-jährigen

Therapie mit 0,2 mg/kg Replagal im Rahmen einer offenen Langzeitverlängerungsstudie aufrechterhalten. Bei 9 Jungen mit einer zu Studienbeginn im Normbereich für Kinder ($< 39 \text{ g/m}^{2,7}$ bei Jungen) liegenden auf die Größe^{2,7} indizierten linksventrikulären Masse (LVMI) blieb der LVMI-Wert während der 6,5-jährigen Therapie unterhalb des Schwellenwertes einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH). In einer zweiten Studie mit 14 Patienten im Alter von mindestens 7 Jahren entsprachen die Ergebnisse in Bezug auf die Variabilität der Herzfrequenz den früheren Befunden. In dieser Studie wies zu Studienbeginn lediglich ein Patient eine LVH auf, die im Verlauf stabil blieb.

Für Patienten im Alter zwischen 0 und 7 Jahren deutet die begrenzte Datenlage keine spezifischen Sicherheitsprobleme an.

Studie mit Patienten, die von Agalsidase beta zu Replagal (Agalsidase alfa) gewechselt sind

100 Patienten [nicht vorbehandelte (n=29) oder zuvor mit Agalsidase beta behandelte und zu Replagal gewechselte (n=71)] wurden bis zu 30 Monate lang in einer offenen, nicht kontrollierten Studie behandelt. Eine Analyse ergab, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 39,4% der von Agalsidase beta gewechselten Patienten berichtet worden waren; im Vergleich dazu waren es 31,0% bei den Patienten, die bei Eintritt in die Studie nicht vorbehandelt waren. Die von Agalsidase beta zu Replagal gewechselten Patienten wiesen ein Sicherheitsprofil auf, das den Beobachtungen anderer klinischer Erfahrungen entspricht. Infusionsbedingte Reaktionen sind bei 9 Patienten der nicht vorbehandelten Population aufgetreten (31,0%), verglichen mit 27 Patienten der gewechselten Population (38,0%).

Studie mit verschiedenen Dosierungsschemata

Hinsichtlich der durchschnittlichen Veränderung des LVMI seit Behandlungsbeginn sowie hinsichtlich anderer Endpunkte (Status der kardialen Funktion, Nierenfunktion und pharmakodynamische Aktivität) waren die Unterschiede zwischen den erwachsenen Patienten, die 52 Wochen lang 0,2 mg/kg intravenös jede zweite Woche erhalten hatten (n=20), und denjenigen, die mit 0,2 mg/kg wöchentlich behandelt worden waren (n=19), in einer randomisierten offenen Studie statistisch nicht signifikant. In jeder Behandlungsgruppe blieb der LVMI im Therapiezeitraum der Studie stabil. Insgesamt zeigte die Vorkommensrate von SUEs nach Behandlungsgruppe keine klar ersichtliche Auswirkung des Behandlungsschemas auf das SUE-Profil der unterschiedlichen Behandlungsgruppen.

Immunogenität

Es hat sich nicht gezeigt, dass Antikörper gegen Agalsidase alfa mit klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Unbedenklichkeit (z.B. Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion) oder Wirksamkeit in Zusammenhang gebracht werden können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Den erwachsenen männlichen Patienten wurden Einzeldosierungen im Bereich von 0,007 - 0,2 mg Enzym pro kg Körpergewicht durch 20 - 40 Minuten dauernde intravenöse Infusionen verabreicht, während die weiblichen Patienten 0,2 mg Enzym pro kg Körpergewicht durch 40 Minuten dauernde Infusionen erhielten. Die pharmakokinetischen Eigenschaften blieben im Wesentlichen unbeeinflusst von der Dosis des Enzyms. Nach einer einzelnen intravenösen Dosis von 0,2 mg/kg hatte Agalsidase alfa ein biphasisches Verteilungs- und Eliminationsprofil im Kreislauf. Die pharmakokinetischen Parameter waren bei männlichen und weiblichen Patienten nicht signifikant unterschiedlich. Die Eliminations-Halbwertzeiten betrugen 108 ± 17 Minuten bei männlichen Patienten, verglichen mit 89 ± 28 Minuten bei weiblichen Patienten, und das Verteilungsvolumen betrug bei beiden Geschlechtern etwa 17 % Körpergewicht. Die nach Körpergewicht normierte Klärrate betrug 2,66 bzw. 2,10 ml/min/kg bei männlichen bzw. weiblichen Patienten. Aufgrund der Ähnlichkeit der pharmakokinetischen Eigenschaften von Agalsidase alfa bei männlichen und weiblichen Patienten wird erwartet, dass die Gewebeverteilung in den wichtigsten Geweben und Organen bei männlichen und weiblichen Patienten ebenfalls vergleichbar ist.

Nach sechs Monaten Replagal-Behandlung zeigten 12 von 28 männlichen Patienten eine veränderte Pharmakokinetik mit einer deutlichen Beschleunigung der Klärrate. Diese Veränderungen hingen mit der Entwicklung von Antikörpern mit niedrigem Titer auf Agalsidase alfa zusammen, bei den untersuchten Patienten wurden jedoch keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet.

Auf der Grundlage der Analyse von Leberbiopsien, die männlichen Patienten mit Morbus Fabry vor und nach der Anwendung entnommen wurden, wurde die Gewebe-Halbwertszeit auf über 24 Stunden geschätzt, und die hepatische Aufnahme des Enzyms wird auf 10% der verabreichten Dosis geschätzt.

Agalsidase alfa ist ein Protein. Es wird nicht erwartet, dass es an Proteine bindet. Es wird erwartet, dass sein Stoffwechselabbau dem Verlauf anderer Proteine folgen wird, z.B. der Peptid-Hydrolyse. Agalsidase alfa ist ein unwahrscheinlicher Kandidat für Interaktionen zwischen Arzneimitteln.

Nierenfunktionsstörungen

Die renale Elimination von Agalsidase alfa wird als unwesentlicherer Klärungsweg betrachtet, da die pharmakokinetischen Parameter durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht verändert werden.

Leberfunktionsstörungen

Da erwartet wird, dass der Metabolismus über Peptid-Hydrolyse erfolgt, wird nicht erwartet, dass eine gestörte Leberfunktion die Pharmakokinetik von Agalsidase alfa in klinisch signifikanter Weise beeinflussen wird.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern im Alter von 7-18 Jahren erfolgte die Klärung von Replagal aus dem Kreislauf bei einer Dosierung von 0,2 mg/kg schneller als bei Erwachsenen. Die durchschnittliche Klärrate von Replagal bei Kindern im Alter von 7-11 Jahren, bei Jugendlichen im Alter von 12-18 Jahren bzw. bei Erwachsenen betrug 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg bzw. 2,3 ml/min/kg. Die pharmakodynamischen Daten deuten darauf hin, dass bei einer Replagal-Dosierung von 0,2 mg/kg der Rückgang von Gb3 im Plasma bei Jugendlichen und kleinen Kindern mehr oder weniger vergleichbar ist (siehe Abschnitt 5.1).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Ein genotoxisches und kanzerogenes Potenzial ist nicht zu erwarten. Reproduktions-Toxizitätsstudien an weiblichen Ratten und Kaninchen haben keine Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder den sich entwickelnden Fötus gezeigt. In Hinsicht auf Geburt oder peri-/postnatale Entwicklung wurden keine Studien durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Replagal die Plazenta passiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mononatriumphosphat, Monohydrat
Polysorbat 20
Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Die Lösung ist bei 25 °C 24 Stunden lang chemisch und physikalisch stabil.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung vor der Anwendung in der Verantwortung des Benutzers und würden normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und geprüften aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 5 ml Durchstechflasche (Glas vom Typ I) mit einem Stopfen (mit Fluorharz beschichtetes Butyl-Gummi), einer aus einem Stück bestehenden Versiegelung (Aluminium) mit Schnappdeckel. Packungsgrößen mit 1, 4 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

- Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der benötigten Replagal-Durchstechflaschen.
- Dosisanpassungen dürfen nur auf Anweisung des behandelnden Arztes erfolgen.
- Verdünnen Sie das Gesamtvolumen des benötigten Replagal-Konzentrats in 100 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung. Es ist unbedingt darauf zu achten, die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen, da Replagal keine Konservierungsmittel oder bakteriostatischen Mittel enthält; die aseptische Technik ist einzuhalten. Nach der Verdünnung sollte die Lösung vorsichtig gemischt, aber nicht geschüttelt werden.
- Da die Lösung kein Konservierungsmittel enthält, wird empfohlen, die Anwendung so schnell wie möglich nach der Verdünnung zu beginnen (siehe Abschnitt 6.3).
- Die Lösung muss vor der Anwendung optisch auf Feststoffteilchen oder Verfärbungen untersucht werden.
- Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/189/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. August 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Juli 2006

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.