

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Replagal 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg agalsidase alfa\*.

Elke injectieflacon van 3,5 ml concentraat bevat 3,5 mg agalsidase alfa.

\*agalsidase alfa is het menselijke eiwit  $\alpha$ -galactosidase A dat met behulp van genetische manipulatietechnieken in een menselijke cellijn is gemaakt.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 14,2 mg natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Contraat voor oplossing voor infusie.

Een heldere en kleurloze oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Replagal is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangende therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (tekort aan  $\alpha$ -galactosidase A).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Replagal dient te geschieden onder toezicht van een arts met ervaring bij het begeleiden van patiënten met de ziekte van Fabry of andere erfelijke stofwisselingsziekten.

#### Dosering

Replagal wordt om de week (één week overslaan) toegediend in een dosering van 0,2 mg/kg lichaamsgewicht, middels een intraveneus infuus gedurende 40 minuten.

#### *Speciale populaties*

#### Oudere patiënten

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten ouder dan 65 jaar, en voor deze patiënten kan op dit moment geen doseringsregime worden gegeven omdat de veiligheid en werkzaamheid nog niet zijn vastgesteld.

#### Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een verstoorde leverfunctie.

#### Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een verstoorde nierfunctie hoeft de dosering niet aangepast te worden.

Een omvangrijke nierbeschadiging (eGFR < 60 ml/min) kan de reactie van de nieren op de enzymvervangings therapie beperken. Over gebruik door patiënten die gedialyseerd worden of die een niertransplantatie hebben ondergaan zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar. Voor deze patiënten wordt een aanpassing van de dosis niet aanbevolen.

#### *Pediatische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Replagal bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 6 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

In klinisch onderzoek bij kinderen (7-18 jaar) die om de week 0,2 mg/kg Replagal kregen, werden geen onverwachte veiligheidsproblemen vastgesteld (zie rubriek 5.1).

#### Wijze van toediening

Voor instructies voor de verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Dien de infuusoplossing toe met behulp van een intraveneuze lijn met een integraalfilter gedurende een periode van 40 minuten.

Dien Replagal niet gelijktijdig met andere werkzame stoffen in dezelfde intraveneuze lijn toe.

Thuisinfusie en toediening door de patiënt in de aanwezigheid van een verantwoordelijke volwassene of door de verzorger van de patiënt (zelftoediening) van Replagal kan worden overwogen voor patiënten die hun infusies goed verdragen. De beslissing om een patiënt over te zetten op thuisinfusie en/of zelftoediening moet worden genomen na beoordeling en aanbeveling door de behandelend arts.

Voordat wordt overgegaan op zelftoediening, moet de behandelend arts en/of verpleegkundige de patiënt en/of verzorger adequate training geven. De dosis en infusiesnelheid moeten thuis constant blijven, en mogen niet worden gewijzigd zonder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Zelftoediening moet nauwlettend worden gevolgd door de behandelend arts.

Patiënten bij wie bijwerkingen optreden tijdens de thuisinfusie/zelftoediening moeten het infusieproces onmiddellijk stopzetten en contact opnemen met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Volgende infusen moeten mogelijk in een klinische omgeving worden toegediend.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Idiosyncratische infusiegerelateerde bijwerkingen

13,7% van de volwassen patiënten die in klinisch onderzoek met Replagal werden behandeld, kreeg last van idiosyncratische reacties die met infuustoediening samenhangen. Vier van 17 (23,5%) pediatische patiënten  $\geq 7$  jaar die aan klinische onderzoeken deelnamen, kregen ten minste één infusiereactie gedurende een behandelingsperiode van 4,5 jaar (gemiddelde duur van circa 4 jaar). Drie

van 8 (37,5%) pediatrie patiënten <7 jaar kregen ten minste één reactie gerelateerd aan de infusie gedurende een gemiddelde observatieperiode van 4,2 jaar. De meest voorkomende symptomen zijn rillingen, hoofdpijn, misselijkheid, pyrexie, roodheid in het gezicht en vermoeidheid. Slechts zelden zijn ernstige infusiereacties gemeld. De gerapporteerde symptomen waren onder meer pyrexie, rillingen, tachycardie, urticaria, misselijkheid/overgeven, angioneurotisch oedeem met opgezette keel, stridor en een gezwollen tong. Andere infusiegerelateerde symptomen zijn onder meer duizeligheid en hyperhidrose. Een beoordeling van cardiale gebeurtenissen toonde aan dat infusiereacties in verband kunnen worden gebracht met hemodynamische stress, hetgeen cardiale gebeurtenissen tot gevolg heeft bij patiënten met reeds bestaande cardiale verschijnselen die veroorzaakt worden door de ziekte van Fabry.

De aanvang van infusiegerelateerde bijwerkingen trad over het algemeen in de eerste twee tot vier maanden na het begin van de behandeling met Replagal op, hoewel ook een latere aanvang (na 1 jaar) is gemeld. Deze bijwerkingen namen in de loop der tijd af. Indien er lichte of matige acute idiosyncratische reacties optreden, moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen en moeten de vereiste handelingen worden verricht. Het infuus kan tijdelijk (vijf tot tien minuten) worden onderbroken tot de symptomen zijn verdwenen, waarna het infuus opnieuw kan worden gestart. Als de effecten licht en van voorbijgaande aard zijn, hoeft er geen medische zorg te worden geboden en hoeft het infuus niet te worden onderbroken. Daarnaast voorkomen orale of intraveneuze behandeling vooraf met antihistamine en/of corticosteroiden, 1 tot 24 uur vóór het infuus, mogelijk het voorkomen van daaropvolgende afweerreacties in die gevallen waar de symptomen behandeld moesten worden.

#### Overgevoelighedsreacties

Er zijn overgevoelighedsreacties gemeld. Bij ernstige overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties moet de toediening van Replagal onmiddellijk worden gestaakt en een adequate behandeling worden ingesteld. De geldende medische standaard voor spoedeisende medische behandeling dient te worden aangehouden.

#### Antistoffen tegen het eiwit

Zoals bij alle farmaceutische eiwitproducten, kunnen patiënten mogelijk antistoffen tegen het eiwit ontwikkelen. Bij ongeveer 24% van de mannen die met Replagal werden behandeld werd de ontwikkeling van een lage titer IgG-antistoffen waargenomen. Op basis van beperkte gegevens is vastgesteld dat dit percentage bij de mannelijke pediatrie populatie lager is (7%). Deze IgG-antistoffen lijken zich ongeveer drie tot twaalf maanden na behandeling te ontwikkelen. Na 12 tot 54 maanden behandeling werden bij 17% van de met Replagal behandelde patiënten nog steeds antistoffen aangetroffen, terwijl bij 7% aanwijzingen waren voor de ontwikkeling van immunologische tolerantie, gebaseerd op het na verloop van tijd verdwijnen van de IgG-antistoffen. Bij de resterende 76% was de uitslag van de test op antistoffen gedurende de gehele behandeling negatief. Bij pediatrie patiënten >7 jaar, testte 1/16 mannelijke patiënten positief voor antistoffen tegen IgG-anti-agalsidase alfa tijdens het onderzoek. Bij deze patiënt werd er geen toename vastgesteld van de incidentie van bijwerkingen. Bij pediatrie patiënten <7 jaar, testte 0/7 mannelijke patiënten positief voor antistoffen tegen IgG-anti-agalsidase alfa. In klinisch onderzoek bij een zeer beperkt aantal patiënten is randpositiviteit voor IgE-antistoffen gemeld die niet gepaard ging met anafylaxie.

#### Patiënten met een nierfunctiestoornis

Een omvangrijke nierbeschadiging kan de reactie van de nieren op de enzymvervangingstherapie mogelijk beperken, wat mogelijk het gevolg is van de onderliggende irreversibele pathologische veranderingen. In dergelijke gevallen blijft het verlies van de nierfunctie binnen het bereik dat op grond van de natuurlijke progressie van de ziekte mag worden verwacht.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat 14,2 mg natrium per toedieningsflacon, overeenkomend met 0,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Replagal mag niet toegediend worden samen met chloroquine, amiodaron, benoquine of gentamicine omdat deze stoffen de activiteit van intracellulaire  $\alpha$ -galactosidase kunnen inhiberen.

Omdat  $\alpha$ -galactosidase A zelf een enzym is, is het onwaarschijnlijk dat door cytochroom P450 gemedieerde interactie optreedt. Bij klinische onderzoeken werden aan de meeste patiënten gelijktijdig geneesmiddelen tegen neuropathische pijn, zoals carbamazepine, fenytoïne en gabapentine toegediend zonder dat dit aanwijzingen voor interactie opleverde.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens over aan Replagal blootgestelde zwangerschappen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus bij gebruik van Replagal tijdens de orgaanvorming (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of Replagal in de moedermelk wordt uitgescheiden. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan vrouwen die borstvoeding geven.

##### Vruchtbaarheid

Onderzoek naar de reproductie bij mannelijke ratten toonde geen effecten op de mannelijke vruchtbaarheid.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Replagal heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen waren infusiegerelateerd en traden in klinisch onderzoek naar Replagal bij 13,7% van de volwassen patiënten op. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig van aard.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 1 staan de gemelde bijwerkingen van 344 patiënten die in klinische studies met Replagal zijn behandeld, inclusief 21 patiënten met nierziekte in het eindstadium, 30 pediatrie patiënten (jonger dan 18 jaar) en 17 vrouwelijke patiënten, en van spontane meldingen na het in de handel brengen van het geneesmiddel. De gegevens zijn gerangschikt naar SOC (Systeemorgaanklasse) en frequentie (zeer vaak  $\geq 1/10$ ; vaak  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ; soms  $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ). De bijwerkingen met als incidentie 'niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden geschat)' zijn afgeleid van spontane meldingen na het in de handel brengen van het geneesmiddel. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Gezien het aantal behandelde patiënten is bij optreden van de bijwerking bij één enkele patiënt de frequentie aangeduid als 'soms'. In sommige gevallen traden bij één patiënt meerdere bijwerkingen op.

De volgende bijwerkingen werden gemeld met agalsidase alfa:

<b>Tabel 1</b>				
<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>			
	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend</b>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	perifeer oedeem			
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid, neuropathische pijn, tremor, hypoesthesie, paresthesie	dysgeusie, hypersomnie	parosmie	
Oogaandoeningen		traanproductie verhoogd	corneareflex verminderd	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	tinnitus	verergerde tinnitus		
Hartaandoeningen	hartkloppingen	tachycardie, atriumfibrillatie	tachyaritmie	myocardiale ischemie, hartfalen, ventriculaire extrasystolen,
Bloedvataandoeningen		hypertensie, hypotensie, overmatig blozen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu, hoesten, nasofaryngitis, faryngitis	heesheid, keelbeklemming, rinorroe	zuurstofsaturatie verlaagd, keelsecretie toegenomen	
Maagdarmstelselaandoeningen	braken, misselijkheid, abdominale pijn, diarree	abdominaal ongemak		
Huid- en onderhuidaandoeningen	uitslag	urticaria, erytheem, pruritus, acne, hyperhidrose	angio-neurotisch oedeem, livedo reticularis	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	artalgie, pijn in ledemaat, myalgie, rugpijn	skeletspierongemak, perifere zwelling, gewrichtszwelling	zwaar gevoel	
Immuunsysteem-aandoeningen		overgevoeligheid	anafylactische reactie	

<b>Tabel 1</b>				
<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>			
	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend</b>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pijn op de borst, pyrexie, pijn, asthenie, vermoeidheid	beklemd gevoel in de borst, toegenomen vermoeidheid, zich warm voelen, het koud hebben, influenza-achtige ziekte, onwelbevinden, malaise	injectieplaats rash	

Zie ook rubriek 4.4.

#### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties die gemeld werden na het in de handel brengen van het geneesmiddel (zie ook rubriek 4.4) kunnen cardiale gebeurtenissen zijn, zoals hartritmestoornissen (voorkamerfibrillatie, ventriculaire extrasystolen, tachyritmie), myocardische ischemie, en hartfalen bij patiënten met de ziekte van Fabry waarbij de structuren van hart zijn aangetast. De vaakst voorkomende infusiegerelateerde reacties waren licht van aard en bestaan uit rillingen, pyrexie, roodheid in het gezicht, hoofdpijn, misselijkheid, dyspneu, tremor en pruritus. Infusiegerelateerde symptomen kunnen ook duizeligheid, hyperhidrose, hypotensie, hoesten, braken en vermoeidheid zijn. Overgevoeligheid, inclusief anafylaxie, is gemeld.

#### Pediatrische patiënten

De bijwerkingen die in de pediatrie populatie (kinderen en adolescenten) werden gemeld, waren over het algemeen gelijk aan de bijwerkingen die werden gemeld bij volwassenen. Infusiegerelateerde bijwerkingen (pyrexie, dyspneu, thoracale pijn) en verergering van de pijn kwamen echter vaker voor.

#### Andere speciale populaties

##### *Patiënten met nierziekte*

Bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten met nierziekte in het eindstadium waren gelijk aan die werden gemeld in de algemene patiëntenpopulatie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

In klinisch onderzoek werden doses tot 0.4 mg/kg per week gebruikt en hun veiligheidsprofiel verschilde niet met dat van de aanbevolen dosis van 0.2 mg/kg om de andere week.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige producten voor het spijsverteringskanaal en de stofwisseling – Enzymen. ATC-code: A16AB03.

### Werkingsmechanisme

De ziekte van Fabry is een stoornis van de opslag van glycosfingolipiden, veroorzaakt door een gebrekkige activiteit van het lysosomale enzym  $\alpha$ -galactosidase A, die er toe leidt dat globotriaosylceramide (Gb3 of GL-3, ook bekend als ceramidetrihexocide (CTH)), het glycosfingolipide substraat voor dit enzym, zich ophoopt. Agalsidase alfa katalyseert de hydrolyse van Gb3 doordat het een terminaal galactose-residue van het molecuul afsplijft. Het is gebleken dat behandeling met dit enzym leidt tot een afname van accumulatie Gb3 in vele soorten cellen, waaronder endotheel- en parenchymcellen. Agalsidase alfa wordt gemaakt in een menselijke cellijn om te voorzien in een menselijk glycosylatieprofiel dat opname door mannose-6-fosfaat receptoren op de oppervlakte van targetcellen kan beïnvloeden. De dosis van 0,2 mg/kg (geïnfundeerd gedurende 40 minuten) werd voor de klinisch onderzoeken voor registratie geselecteerd met als doel het vermogen van de mannose-6-fosfaat receptoren om agalsidase alfa in de lever te internaliseren, tijdelijk te verzadigen waardoor het enzym naar andere relevante orgaanweefsels kan worden gedistribueerd. Gegevens met patiënten tonen aan dat minstens 0,1 mg/kg nodig is om een respons op het gebied van farmacodynamiek te bereiken.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Replagal is beoordeeld aan de hand van twee gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde onderzoeken en een aanvullend open label onderzoek bij in totaal 40 patiënten die op basis van klinische en biochemische aanwijzingen met de ziekte van Fabry waren gediagnosticeerd. Patiënten kregen de aanbevolen dosering van 0,2 mg/kg Replagal toegediend. Vijfentwintig patiënten maakten het onderzoek af en namen deel aan een aanvullend onderzoek. Na zes maanden was er een significante vermindering van de pijn, gemeten aan de hand van een gevalideerde pijnschaal (de Brief Pain Inventory) bij de met Replagal behandelde patiënten in vergelijking met de placebogroep ( $p=0,021$ ). Dit ging gepaard met een significante vermindering in het gebruik van medicijnen tegen chronische neuropathische pijn en van het aantal dagen dat patiënten medicijnen tegen de pijn kregen toegediend. In vervolgonderzoek werd na 9 en 12 maanden behandeling met Replagal bij mannelijke pediatrie patiënten ouder dan 7 jaar een vermindering van de pijn waargenomen in vergelijking met de uitgangssituatie van voor de behandeling. Deze vermindering van de pijn bleef bij 9 patiënten gedurende de 4 jaar Replagalbehandeling behouden (bij patiënten van 7 – 18 jaar).

Twaalf tot 18 maanden behandeling met Replagal resulteerden in een verbetering van de kwaliteit van leven (KvL), gemeten met gevalideerde meetinstrumenten.

Na zes maanden behandeling leidde Replagal tot stabilisering van de nierfunctie, terwijl bij patiënten die een placebo kregen toegediend, een verslechtering werd gemeten. Nierbiopten bij patiënten die werden behandeld met Replagal lieten een significante toename zien van de fractie normale glomeruli, en een significante afname van de fractie glomeruli met mesangiumverwijding, in tegenstelling tot patiënten die werden behandeld met de placebo. Onderhoudstherapie met Replagal gedurende 12 tot 18 maanden leidde tot een verbetering van de nierfunctie zoals gemeten aan het inuline gebaseerde glomerulaire filtratiequotiënt, van  $8,7 \pm 3,7$  ml/min ( $p=0,030$ ). Behandeling op langere termijn (48 tot 54 maanden) resulteerde in stabilisatie van de GFR bij mannelijke patiënten met een normale uitgangswaarde van de GFR ( $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of bij mannelijke patiënten met een slechts licht tot matig gestoorde nierfunctie (GFR 60 tot  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), en tot een vertraging van de snelheid waarmee de nierfunctie afneemt en waarmee verdere progressie naar het eindstadium van de nierziekte plaatsvindt bij mannelijke patiënten met de ziekte van Fabry met een ernstiger gestoorde nierfunctie (GFR 30 tot  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

In een tweede onderzoek maakten vijftien patiënten met een hypertrofie van de linker ventrikel een placebogecontroleerd onderzoek van zes maanden af en namen deel aan een aanvullend onderzoek. Behandeling met Replagal leidde volgens MRI-metingen in de gecontroleerde studie tot een afname

van de massa van de linker hartkamer met 11,5 g, terwijl bij de patiënten die placebo kregen toegediend de massa van de linker hartkamer met 21,8 g toenam. Bovendien veroorzaakte Replagal in het eerste onderzoek, waarbij 25 patiënten betrokken waren, ook een significante afname van de cardiale massa na een onderhoudstherapie van 12 tot 18 maanden ( $p < 0,001$ ). Replagal werd ook in verband gebracht met een verbeterde samentrekking van de hartspieren, een afname van de gemiddelde QRS-duur en een gelijktijdige afname van de omvang van het septum bij echocardiografie. Bij twee patiënten in het onderzoek met rechter bundeltakblok normaliseerde de situatie na behandeling met Replagal. Daaropvolgend open-label-onderzoek toonde een significante reductie van de uitgangswaarde in de linkerventrikelmassa aan, via echocardiografie bij zowel mannen als vrouwen met de ziekte van Fabry waargenomen gedurende 24 tot 36 maanden behandeling met Replagal. De dalingen in de linkerventrikelmassa die via echocardiografie bij zowel mannen als vrouwen met de ziekte van Fabry gedurende 24 tot 36 maanden behandeling met Replagal werden waargenomen, werden in verband gebracht met een significante verbetering van de symptomen, gemeten met behulp van de NYHA en CCS bij Fabry-patiënten met ernstig hartfalen of angineuze symptomen in de uitgangssituatie.

Vergeleken met de placebogroep verminderde door behandeling met Replagal eveneens de opslag van Gb3. Na de eerste zes maanden werd in plasma, urinesediment en biopsiemonsters van lever, nieren en hart een gemiddelde daling gezien van ongeveer 20 tot 50%. Na 12 tot 18 maanden werd een daling van 50-80% waargenomen in plasma en urinesediment. De metabole effecten zijn ook in verband gebracht met klinisch significant gewichtstoename, toegenomen transpiratie en toegenomen energie. In overeenstemming met het klinische effect van Replagal leidde behandeling met het enzym tot een lagere accumulatie van Gb3 in vele soorten cellen, zoals de renale glomerulaire en tubulaire epitheelcellen, de renale capillaire endotheelcellen (cardiale en dermale capillaire endotheelcellen werden niet onderzocht) en de cardiale myocyten. Bij mannelijke pediatrie Fabry-patiënten daalde de Gb3-concentratie in plasma na 6 maanden behandeling met Replagal 0,2 mg/kg met 40-50% en deze daling bleef aanhouden tot na in totaal 4 jaar behandeling bij 11 patiënten.

Bij patiënten die de infusies goed verdragen, kan het thuis laten plaatsvinden van de infusie met Replagal worden overwogen.

### Pediatrie patiënten

Bij mannelijke pediatrie Fabry-patiënten  $\geq 7$  jaar kan hyperfiltratie de vroegste manifestatie zijn van een nieraandoening als gevolg van de ziekte. Binnen 6 maanden na aanvang van de behandeling met Replagal werd een daling van hun hypernormale eGFR's waargenomen. Na één jaar behandeling met agalsidase alfa 0,2 mg/kg om de week verminderde de abnormaal hoge eGFR bij deze subgroep van  $143,4 \pm 6,8$  naar  $121,3 \pm 5,6$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en deze eGFR's stabiliseerden binnen het normale bereik gedurende een behandeling van 4 jaar met Replagal 0,2 mg/kg, net zoals de eGFR's van de patiënten zonder hyperfiltratie.

Bij mannelijke pediatrie patiënten  $\geq 7$  jaar was de hartslagvariabiliteit vóór aanvang van de behandeling abnormaal en verbeterde na 6 maanden behandeling met Replagal bij 15 jongens. Deze verbetering werd gedurende 6,5 jaar behandeling met Replagal 0,2 mg/kg behouden in een open-label uitbreidingsonderzoek op lange termijn bij 9 jongens. Bij 9 jongens met een linkerventrikelmassa-index (LVMI), vastgelegd op basis van de lengte<sup>2,7</sup> binnen het normale bereik voor kinderen ( $< 39$  g/m<sup>2,7</sup> bij jongens) vóór aanvang van de behandeling, bleef de LVMI stabiel, met waarden onder de drempel voor linkerventrikelhypertrofie (LVH), en dit gedurende de behandeling van 6,5 jaar. In een tweede onderzoek, bij 14 patiënten  $\geq 7$  jaar, kwamen de resultaten met betrekking tot de hartslagvariabiliteit overeen met eerdere bevindingen. In dit onderzoek had slechts één patiënt LVH vóór aanvang van de behandeling en deze patiënt bleef gedurende de tijd stabiel.

Voor patiënten tussen 0 en 7 jaar gaven de beperkt beschikbare gegevens geen aanwijzing over specifieke veiligheidsproblemen.



### *Onderzoek bij patiënten die van agalsidase bèta overschakelen op Replagal (agalsidase alfa)*

100 patiënten [therapienaïeve patiënten (n=29) of patiënten die eerder behandeld waren met agalsidase bèta en die op Replagal overschakelden (n=71)] werden gedurende maximaal 30 maanden in een open-label, ongecontroleerd onderzoek behandeld. Een analyse toonde aan dat ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 39,4% van de patiënten die van agalsidase bèta overschakelden in vergelijking met 31,0% bij de patiënten die voor aanvang van het onderzoek terapienaïef waren. De patiënten die van agalsidase bèta op Replagal overschakelden, hadden een veiligheidsprofiel dat overeenkwam met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen tijdens ander klinisch onderzoek. Infusiegerelateerde reacties kwamen voor bij 9 patiënten van de terapienaïeve populatie (31,0%) in vergelijking met 27 patiënten van de populatie die overschakelde (38,0%).

### *Onderzoek met verschillende doseringsregimes*

In een open-label, gerandomiseerd onderzoek waren er geen statistisch significante verschillen in de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline LVMI-waarden of andere eindpunten (hartfunctiestatus, nierfunctie en farmacodynamische activiteit) tussen volwassen patiënten die gedurende 52 weken om de andere week intraveneus behandeld werden met 0,2 mg/kg (n=20) en volwassen patiënten die elke week behandeld werden met 0,2 mg/kg (n=19). De LVMI-waarden bleven in elke behandelingsgroep stabiel gedurende de behandelingsperiode van het onderzoek. Uit de totale incidentie van ernstige bijwerkingen (SAE's) per behandelingsgroep bleek geen duidelijk effect van het behandelingsregime op het profiel van ernstige bijwerkingen in de verschillende behandelingsgroepen.

### *Immunogeniciteit*

Er is niet gebleken dat afweerstoffen tegen agalsidase alfa verband houden met klinisch significante effecten op de veiligheid (bijv. reacties op infusie) of werkzaamheid.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Aan volwassen mannelijke patiënten werden enkelvoudige doseringen agalsidase alfa (variërend van 0,007 tot 0,2 mg enzym per kg lichaamsgewicht) toegediend in de vorm van een twintig tot veertig minuten durend intraveneus infuus, terwijl vrouwelijke patiënten 0,2 mg enzym per kilogram lichaamsgewicht kregen in de vorm van een 40 minuten durend infuus. De farmacokinetische eigenschappen werden vrijwel niet beïnvloed door de dosis van het enzym. Na één intraveneuze dosering van 0,2 mg/kg had agalsidase alfa een bifasisch profiel van distributie en eliminatie uit de circulatie. Er bestonden tussen de mannelijke en vrouwelijke patiënten geen significante verschillen in de farmacokinetische parameters. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg  $108 \pm 17$  minuten bij mannen en  $89 \pm 28$  minuten bij vrouwen, terwijl het distributievolume bij beide geslachten ongeveer 17% van het lichaamsgewicht was. De voor lichaamsgewicht gecorrigeerde klaring bedroeg 2,66 en 2,10 ml/min/kg voor respectievelijk mannen en vrouwen. Op basis van de gelijkwaardigheid van de farmacokinetische eigenschappen van agalsidase alfa bij mannen en vrouwen is de verwachting dat de weefseldistributie in belangrijke weefsels en organen bij mannelijke en vrouwelijke eveneens vergelijkbaar is.

Na zes maanden behandeling met Replagal toonden 12 van de 28 mannelijke patiënten een veranderd farmacokinetisch patroon, zoals een duidelijke toename van de klaring. Deze veranderingen werden in verband gebracht met de ontwikkeling van lage titer afweerstoffen tegen agalsidase alfa maar er werden geen klinisch significante effecten op de veiligheid of de werkzaamheid waargenomen bij de onderzochte patiënten.

Op basis van analyse van leverbiopsies voor en na de dosering bij mannen met de ziekte van Fabry werd de halfwaardetijd in het weefsel geschat op meer dan 24 uur. De opname van het enzym door de lever wordt geschat op 10% van de toegediende dosering.

Agalsidase alfa is een eiwit. De verwachting is dat het zich niet zal binden aan eiwitten. Verwacht wordt dat de metabole afbraak dezelfde routes zal volgen als bij andere eiwitten, bijvoorbeeld peptide hydrolyse. Agalsidase alfa is waarschijnlijk niet gevoelig voor interactie met andere geneesmiddelen.

#### Verstoorde nierfunctie

Eliminatie van agalsidase alfa door de nieren wordt beschouwd als een onbelangrijke klaringsroute omdat de farmacokinetische parameters niet veranderen door een gestoorde nierfunctie.

#### Verstoorde leverfunctie

Omdat normaalgesproken metabolisme optreedt door middel van peptide hydrolyse, zal een verstoorde leverfunctie naar verwachting de farmacokinetiek van agalsidase alfa niet klinisch significant wijzigen.

#### Pediatrische patiënten

Bij kinderen met een leeftijd van 7-18 jaar werd Replagal toegediend met een dosis van 0,2 mg/kg sneller uit de circulatie geklaard dan bij volwassenen. De gemiddelde klaring van Replagal bij kinderen in de leeftijd van 7-11 jaar, bij adolescenten in de leeftijd van 12-18 jaar en bij volwassenen was respectievelijk 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg en 2,3 ml/min/kg. De farmacodynamische gegevens suggereren dat met een dosis van 0,2 mg/kg Replagal de dalingen van de Gb3-concentratie in plasma min of meer vergelijkbaar zijn tussen adolescenten en jonge kinderen (zie rubriek 5.1).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

Men verwacht geen genotoxisch en carcinogeen effect.

Onderzoek naar toxiciteit bij voortplanting van vrouwelijke ratten en konijnen wijzen niet op effecten voor zwangerschap of de groeiende foetus. Er is geen onderzoek gedaan met betrekking tot de bevalling of peri/postnatale ontwikkeling. Het is niet bekend of Replagal de placenta passeert.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumfosfaat monobasisch, monohydraat  
Polysorbaat 20  
Natriumchloride  
Natriumhydroxide  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Gedurende 24 uur en bij 25 °C is de chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik aangetoond.

Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagduur bij gebruik en de voorwaarden

voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

3,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie in een 5 ml injectieflacon (Type 1-glas) met een stop (van fluor-hars gecoat butylrubber) en een eendelig afsluitkapje (van aluminium) met afscheurshijfje. Verpakkingen van 1, 4 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

- Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons Replagal.
- De dosis mag alleen worden gewijzigd op aanwijzing van de behandelend arts.
- Verdun het totale benodigde volume Replagalconcentraat in 100 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Zorg dat de geprepareerde oplossing steriel blijft, aangezien Replagal geen conserveringsmiddelen of bacteriostatische stoffen bevat; er dient gebruik gemaakt te worden van aseptische technieken. Beweeg de verdunde oplossing bij het mengen voorzichtig heen en weer; niet schudden.
- Aangezien het product geen conserveringsmiddel bevat, wordt aanbevolen om zo snel mogelijk na verdunning met de toediening te beginnen (zie rubriek 6.3).
- Oplossingen dienen visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en verkleuring voordat ze worden toegediend.
- Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/189/001-003

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/08/2001

Datum van laatste verlenging: 28/07/2006

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

08/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).