

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Replagal 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. 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.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.
En klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Replagal skall 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 (GFR <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.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Replagal för barn i åldern 0-6 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 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 5.1).

Administreringssätt

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

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

Administrera inte Replagal tillsammans med andra läkemedel i samma infusionsaggregat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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 skall 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 pediatrika 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 mot immunologisk tolerans, baserat på försvinnandet av IgG-antikroppar över tid. Återstående 76 % var helt igenom antikroppsnegativa. Hos pediatrika 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 pediatrika patienter <7 års ålder var 0/7 manliga patienter positiva för IgG-antikroppar mot agalsidas alfa. Gränsfall av 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 reaktion på enzymsättningsbehandling eventuellt p.g.a. underliggande irreversibla patologiska förändringar. Om så är fallet, ligger förlusten av njurfunktion kvar inom det förväntade intervallet för sjukdomens naturliga utveckling.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 5.3). Förskrivning till gravida kvinnor skall 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 hanrättor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 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 177 patienter som behandlades med Replagal i kliniska studier, inklusive 21 patienter med anamnes på terminal njursjukdom, 24 pediatrika patienter (7-17 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 $\geq 1/100$, $< 1/100$; 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, dysgeusi, neuropatisk smärta, tremor, hypersomni, hypestesi, parestesi	parosmi	
Ögon		minskad kornealreflex, ökad utsöndring av tårvätska		
Öron och balansorgan		tinnitus, förvärrad tinnitus		
Hjärtat		takykardi, palpitationer		hjärtarytmier (förmaksflimmer, ventrikulär extrasystole, takyarytmi), ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt
Blodkärl	blodvallning	hypertoni		hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		hosta, heshet, trånghetskänsla i svalget, dyspné, nasofaryngit, faryngit, ökad sekretion i halsen, rinorré	minskad syremättnad	
Magtarmkanalen	illamående	diarré, kräkningar, buksmärta/-obehag		
Hud och subkutan vävnad		acne, erytem, pruritus, hudutslag, livedo reticularis	angioneurotiskt ödem, urtikaria	hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv		muskuloskeletala besvär, myalgi, ryggsmärta, smärta i extremiteterna, perifer svullnad, artralgi, ledsvullnad	tyngdkänsla	

Tabell 1				
Organsystemklass	Biverkning			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion, överkänslighet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	frossbrytningar, feber, smärta och obehag, trötthet	förvärrad trötthet, värmekänsla, köldkänsla, asteni, bröstsmärta, trångghetskänsla i bröstet, influensaliknande sjukdom, utslag vid injektionsstället, sjukdomskänsla		

Se även avsnitt 4.4.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner som rapporterats efter godkännande för försäljning (se även avsnitt 4.4) kan omfatta hjärthändelser såsom hjärtarytmier (förmaksflimmer, ventrikulär extrasystole, takarytmi), 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.

Patienter med njursjukdom

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

Pediatrisk population

De biverkningsreaktioner som rapporterats i den pediatrika 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.

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 via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 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.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning – enzymer.
ATC-kod: A16AB03.

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 molekylén. 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/1,73 m²).

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 hjärtmuskulverksamheten, 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 ackumulering 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 ackumuleringen 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 hjärtmuskulens 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 g/m^{2,7} hos pojkar) före behandling förblev LVMI stabil på nivåer som låg under tröskelvärdet för vänsterkammarmhypertrofi (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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 5.1).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Enbasiskt natriumfosfat, monohydrat
Polysorbat 20
Natriumklorid
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

3,5 ml koncentrat för infusionsvätska i en 5 ml injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (fluorhartsbelagd butylgummi), förslutningshätta (aluminium) och snäpplock i ett stycke. Förpackningsstorlekar: 1, 4 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

- Beräkna dosen och det antal Replagal injektionsflaskor som behövs.
- 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 skall lösningen försiktigt blandas men inte skakas.
- Då infusionsvätskan inte innehåller några konserveringsmedel, rekommenderas administrering så snart som möjligt efter utspädning.
- Lösningen skall före administrering inspekteras visuellt för kontroll av partiklar eller missfärgning.
- Enbart för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/189/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 aug 2001

Datum för den senaste förnyelsen: 03 aug 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Shire Human Genetic Therapies Inc.,
205 Alewife Brook Parkway
Cambridge, MA 02138
USA

Shire Human Genetic Therapies Inc.,
400 Shire Way
Lexington, MA 02421
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Ej relevant.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I UNDANTAGSFALL

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNING / INJEKTIONSFLASKA 3,5 ML

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Replagal 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
agalsidas alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 3,5 mg agalsidas alfa

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Enbasiskt natriumfosfat, monohydrat
polysorbat 20
natriumklorid
natriumhydroxid
vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 x 3,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
4 x 3,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
10 x 3,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA 3,5 ML

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Replagal 1 mg/ml sterilt koncentrat
agalsidas alfa
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

3,5 ml

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Replagal 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning agalsidas alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Replagal är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Replagal
3. Hur du får Replagal
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Replagal ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Replagal är och vad det används för

Den aktiva substansen i Replagal är agalsidas alfa (1 mg/ml). Agalsidas alfa är en form av det enzymet α -galaktosidas som finns hos människa. Det har tillverkats genom att genen för α -galaktosidas A aktiveras i celler. Enzymet avlägsnas sedan från cellerna och omvandlas till ett sterilt koncentrat för lösning till infusionsvätska.

Replagal används för att behandla såväl vuxna patienter som ungdomar och barn från 7 års ålder med en bekräftad diagnos på Fabrys sjukdom. Det används som långsiktig enzymesättningsbehandling när enzymet saknas i kroppen eller nivån av det är lägre än normalt, vilket är fallet vid Fabrys sjukdom.

Efter 6 månaders behandling minskade Replagal signifikant smärtan hos patienterna jämfört med hos placebobehandlade patienter. Replagal minskade vänsterkammarmassan hos behandlade patienter jämfört med hos placebobehandlade patienter. Dessa resultat tyder på att sjukdomssymtomen förbättras eller att sjukdomen blir stabil.

2. Vad du behöver veta innan du får Replagal

Man får inte ge dig Replagal

- om du är allergisk mot agalsidas alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan Replagal används.

Om du märker några av dessa effekter under eller efter en infusion ska du omedelbart tala om det för din läkare:

- hög feber, frossbrytningar, svettning, snabb hjärtfrekvens

- kräkningar
- berusningskänsla
- nässelutslag
- svullna händer, fötter, vrister, ansikte, läppar, mun eller svalg som kan ge svårigheter att svälja eller andas.

Din läkare kan tillfälligt stoppa infusionen (5–10 min) tills symptomen försvinner och sedan sätta igång infusionen igen.

Din läkare kan även behandla symptomen med andra läkemedel (antihistamin eller kortikosteroider). För det mesta kan man fortsätta med Replagal även om dessa symptom uppstår.

Om du får allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner), måste administreringen av Replagal omedelbart avbrytas och lämplig behandling inledas av din läkare.

Om behandlingen med Replagal medför att din kropp bildar antikroppar, kommer detta inte att hindra Replagals verkan och antikropparna kan försvinna med tiden.

Om du har avancerad njursjukdom märker du eventuellt att Replagal-behandlingen kan påverka dina njurar i en begränsad omfattning. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Replagal.

Barn

Erfarenheten för barn i åldern 0-6 år är begränsad, och därför kan ingen dosering rekommenderas för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Replagal

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för din läkare om du använder några läkemedel som innehåller klorokin, amiodaron, benokin eller gentamicin. Det finns en teoretisk risk för sänkt agalsidas alfa-aktivitet.

Graviditet och amning

Mycket begränsade kliniska data på graviteter där exponering för Replagal skett, har inte visat några biverkningar på modern eller det nyfödda barnet.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan köra bil och använda maskiner under pågående behandling med Replagal.

3. Hur du får Replagal

Detta läkemedel ska tillföras och övervakas av personal med adekvat utbildning, som även beräknar vilken dos du ska få.

Rekommenderad dos vid infusion är 0,2 mg/kg kroppsvikt. Det betyder ca 14 mg eller 4 injektionsflaskor Replagal för en person med genomsnittlig kroppsvikt (70 kg).

Användning för barn och ungdomar

För barn och ungdomar i åldern 7-18 år kan en dos på 0,2 mg/kg varannan vecka användas.

Det är eventuellt mer sannolikt att barn och ungdomar får en infusionsrelaterad reaktion än att vuxna får det. Tala om för din läkare om du får några biverkningar medan du får infusionen.

Administreringsätt

Replagal måste spädas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) före användning. Efter utspädning ges Replagal i en ven. Detta sker för det mesta i armen.

Infusionerna ges varannan vecka.

Vid varje behandlingstillfälle tar infusionen av Replagal minst 40 minuter. Din behandling övervakas av en läkare som är specialiserad på behandling av Fabrys sjukdom.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får en svår allergisk reaktion (av anafylaktisk typ), kommer tillförseln av Replagal att avbrytas omedelbart, och adekvat behandling måste sättas in av din läkare.

De flesta biverkningar är lindriga till måttliga. Ungefär en patient av sju (frekvensen ”mycket vanliga”) kan få någon reaktion under eller efter infusion med Replagal (infusionsrelaterad reaktion). Dessa reaktioner omfattar frossa, huvudvärk, illamående, feber, ansiktsrodnad, trötthet, lågt blodtryck, ostadighet, svettningar, andningssvårigheter, klåda, skakningar, hosta och kräkningar. Vissa reaktioner kan dock vara allvarliga och kräva behandling. Infusionsrelaterade reaktioner som berör hjärtat, exempelvis problem med hjärtrytmen, hjärtmuskelschemi (bristande blodtillförsel till hjärtmuskeln) och hjärtsvikt, kan förekomma hos patienter där Fabrys sjukdom påverkar strukturerna i hjärtat (frekvensen ”ingen känd frekvens” (kan inte beräknas från tillgängliga data)). Din läkare kan avbryta infusionen tillfälligt (5-10 min) tills symtomen har försvunnit och sedan sätta igång infusionen igen. Din läkare kan också behandla symtomen med andra läkemedel (antihistaminer eller kortikosteroider). I de flesta fall kan du ändå få Replagal även om de här symtomen uppträder.

Lista över andra biverkningar:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- allmän smärta eller obehag

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- stickningar och domningar eller smärta i fingrar och tår, förändringar i hur maten smakar, ökad mängd tårvätska, onormal blinkreflex, ringande i öronen, skakningar, förlängd sömn
- hjärklappning, ökad hjärtfrekvens, förhöjt blodtryck
- hosta, bröstsmärta eller tryckkänsla över bröstet, heshet, ont eller trångt i halsen, segt slem i halsen, rinnande näsa, förkylningssymtom
- kräkningar, smärta eller obehag i magen, diarré
- akne, röd, kliande eller flammig hud, klåda vid infusionsstället
- smärta i rygg eller extremiteter, muskelvärk, ledvärk, obehagskänsla i muskler eller skelett, svullnad i extremiteter eller leder
- värme- eller köldkänsla, influensaliknande symptom, illamående, brist på energi

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer
- svår allergisk reaktion (av anafylaktisk typ)

Barn och ungdomar

Biverkningarna som rapporterades för barn liknade i allmänhet dem som rapporterades för vuxna. Men infusionsrelaterade reaktioner (feber, svårt att andas, bröstsmärta) och förvärrad smärta förekom oftare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Replagal ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Använd inte detta läkemedel om vätskan är missfärgad eller innehåller främmande partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är agalsidas alfa. Varje ml av Replagal innehåller 1 mg agalsidas alfa.
- Övriga innehållsämnen är:
 - enbasiskt natriumfosfat, monohydrat
 - polysorbat 20
 - natriumklorid
 - natriumhydroxid
 - vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Replagal är ett koncentrat till infusionsvätska. Ditt läkemedel finns i injektionsflaskor innehållande 3,5 mg/3,5 ml agalsidas alfa. Förpackningsstorlekar om 1, 4 eller 10 injektionsflaskor finns att få.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Shire Human Genetic Therapies AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
Sverige
Tel: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning, hantering och destruktion

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

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

1. Beräkna dosen och det antal Replagal injektionsflaskor som behövs.
2. 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 skall lösningen försiktigt blandas men inte skakas.
3. Lösningen skall före administrering inspekteras visuellt för kontroll av partiklar eller missfärgning.
4. Administrera infusionsvätskan under 40 minuter med hjälp av ett infusionsaggregat med integrerat filter. Då infusionsvätskan inte innehåller något konserveringsmedel, rekommenderas administrering så snart som möjligt. Den utspädda lösningen har dock visat sig vara kemiskt och fysiskt stabil under 24 timmar i 25 °C.
5. Administrera inte Replagal tillsammans med andra läkemedel i samma infusionsaggregat.
6. Enbart för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.