

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Replagal 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 1 mg агалсидаза алфа (agalsidase alfa)*. Всеки флакон с 3,5 ml концентрат съдържа 3,5 mg агалсидаза алфа.

*агалсидаза алфа е човешки протеин α -галактозидаза А, произведен в човешка клетъчна линия чрез генноинженерна технология.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 14,2 mg натрий във флакон.
Този лекарствен продукт съдържа 0,836 mg полисорбат 20 във флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор
Бистър и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Replagal е показан за дългосрочна ензимна заместителна терапия при пациенти с потвърдена диагноза за болест на Fabry (дефицит на α -галактозидаза А).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Replagal трябва да се провежда под контрол на лекар с опит в лечението на пациенти, страдащи от болестта на Fabry или друго наследствено метаболитно заболяване.

Дозировка

Replagal се прилага в доза от 0,2 mg/kg телесно тегло през седмица чрез интравенозна инфузия в течение на 40 минути.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не са провеждани изпитвания при пациенти над 65 години и понастоящем режим на дозиране при такива пациенти не може да се препоръча, тъй като още не са установени безопасността и ефикасността.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не са провеждани изпитвания при пациенти с чернодробно увреждане.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Наличието на напреднало бъбречно увреждане (изчислена СГФ < 60 ml/min) може да ограничи повлияването на бъбреците от ензимната заместителна терапия. Има на разположение ограничени данни при пациенти на диализа или след бъбречна трансплантация, не се препоръчва корекция на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Replagal при деца на възраст 0-6 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

В клинични проучвания при деца (7-18 години), които получават Реплагал 0,2 mg/kg на всеки две седмици, не са установени неочаквани проблеми с безопасността (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Инфузионният разтвор трябва да се приложи за период от 40 минути посредством интравенозна система с вграден филтър.

Replagal не трябва да се прилага едновременно с други вещества в една и съща интравенозна система.

Инфузията на Replagal в домашни условия и приложението му от пациента в присъствието на отговорен възрастен или приложението му от лицето, полагащо грижи за пациента (самостоятелно приложение), може да се обмисли при пациенти, които понасят добре инфузията. Решението за прехвърляне на даден пациент към инфузия в домашни условия и/или към самостоятелно приложение трябва да бъде взето след оценка и препоръка от лекуващия лекар.

Лекуващият лекар и/или медицинска сестра трябва да проведат подходящо обучение на пациента и/или на лицето, полагащо грижи за пациента, преди започването на самостоятелно приложение. Дозата и скоростта на инфузия трябва да останат постоянни при прилагане в домашни условия и да не се променят без надзор от здравен специалист. Самостоятелно приложението трябва да се проследява внимателно от лекуващия лекар.

Всеки пациент, при когото настъпят нежелани събития по време на инфузия в домашни условия/самостоятелно приложение, трябва да спре незабавно процеса на инфузия и да потърси помощ от здравен специалист. Възможно е да се наложи следващите инфузии да се правят в клинични условия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Идиосинкрална реакция, свързана с инфузията

13,7% от възрастните пациентите, лекувани с Replagal в клинични изпитвания са получили идиосинкрални реакции, свързани с инфузията. Четири от 17 (23,5%) педиатрични пациенти на възраст ≥ 7 години, включени в клинични проучвания, са получили поне една реакция, свързана с инфузията, за период на лечение 4,5 години (средна продължителност приблизително 4 години). Три от 8 (37,5%) педиатрични пациенти на възраст < 7 години са получили най-малко една реакция, свързана с инфузията, при средна продължителност на наблюдението 4,2 години. Най-честите симптоми са тръпки, главоболие, гадене, пирексия, зачервяване и умора. Сериозни реакции към инфузиите се съобщават нечесто; съобщените симптоми включват пирексия, тръпки, тахикардия, уртикария, гадене/повръщане, ангионевротичен едем със стягане в гърлото, хриптене и подуване на езика. Други свързани с инфузията симптоми могат да включват замаяност и обилно изпотяване. Преглед на кардиологичните събития показва, че инфузионните реакции може да са свързани с хемодинамичен стрес, отключващ кардиологични събития при пациенти с предшестващи кардиологични прояви на болестта на Fabry.

Свързаните с инфузията реакции по принцип се появяват за първи път в рамките на първите 2-4 месеца след започване на лечението с Реплагал, макар да има и съобщения за появяването им и по-късно (след 1 година). Тези ефекти намаляват с времето. Ако се появят леки до умерени остри реакции към инфузията, незабавно трябва да бъде потърсена медицинска помощ и да бъдат предприети адекватни действия. Инфузията може да бъде временно прекъсната (за 5 до 10 минути) до отзвучаване на симптомите, след което да бъде подновена. Леките до преходни ефекти могат да не изискват медицинско лечение или прекъсване на инфузията. В допълнение, пероралното или интравенозно предварително третиране с антихистаминови препарати и/или кортикостероиди от 1 до 24 часа преди инфузията може да предотврати реакциите след това в случаите, когато се е наложило провеждане на симптоматично лечение.

Реакции на свръхчувствителност

Съобщени са реакции на свръхчувствителност. Приложението на Replagal трябва да бъде прекратено незабавно и трябва да бъде започнато подходящо лечение, ако се появят тежки реакции на свръхчувствителност или анафилактични реакции. Трябва да бъдат спазвани действащите медицински стандарти за спешно лечение.

Антитела към протеина

Както спрямо всички лекарствени продукти, представляващи протеини, пациентите могат да образуват антитела срещу протеина в препарата. Имунен отговор с нисък титър на IgG антителата се наблюдава в приблизително 24% от пациентите мъже, лекувани с Реплагал. На базата на ограничени данни се установява, че този процент е по-нисък (7%) при мъжката педиатрична популация. Данните сочат, че тези IgG антитела се развиват след приблизително 3-12 месеца лечение. След 12 до 54 месеца лечение 17% от пациентите на лечение с Replagal все още са позитивни за антитела, докато при 7% се появяват доказателства за развитие на имунен толеранс на базата на изчезването на IgG антителата с времето. Останалите 76% са отрицателни за антитела през целия период. При педиатричните пациенти на възраст > 7 години, 1 от 16 пациенти от мъжки пол е положителен при изследване за IgG антиагальсидазни алфа антитела по време на проучването. Не е установено повишаване на честотата на нежеланите събития за този пациент. При педиатричните пациенти на възраст > 7 години, 0 от 7 пациенти от мъжки пол са положителни при изследване за IgG антиагальсидазни алфа антитела. При много ограничен брой пациенти в клинични изпитвания са съобщени гранични положителни резултати за IgE антитела, които не са свързани с анафилаксия.

Пациенти с бъбречно увреждане

Наличието на напреднало бъбречно увреждане може да ограничи реналния отговор на ензимната заместителна терапия, вероятно поради подлежащи необратими патологични изменения. В такива случаи загубата на бъбречна функция остава в рамките на очаквания обхват на естественото прогресиране на болестта.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 14,2 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 0,7% от препоръчителния максимален дневен прием на СЗО от 2 g натрий за възрастен.

Полисорбат 20

Този лекарствен продукт съдържа 0,836 mg полисорбат 20 във всеки флакон, които са еквивалентни на 0,22 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Replagal не трябва да се прилага едновременно с хлорохин, амиодарон, бенохин или гентамицин, тъй като тези вещества имат потенциала да потискат вътреклетъчната α -галактозидазна активност.

Тъй като самата α -галактозидаза А е ензим, препаратът би бил малко вероятен кандидат за цитохром Р450 медирано взаимодействие лекарство-лекарство. Лекарствени продукти за причинени от невропатии болки (като карбамазепин, фенитоин и габапентин) са прилагани едновременно с препарата при повечето пациенти в клинични изпитвания без никакви данни за взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Съществуват много ограничени данни от случаи на бременност с експозиция на Replagal. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността или ембрионалното/феталното развитие при експозиция по време на органогенезата (вж. точка 5.3). Изисква се повишено внимание, когато се предписва на бременна жена.

Кърмене

Не е известно дали Replagal се екскретира в кърмата. Replagal трябва да се предписва с повишено внимание на кърмещи жени.

Фертилитет

Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета в репродуктивни проучвания при мъжки плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Replagal не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са свързани със самата инфузия реакции, които се появяват при 13,7% от възрастните пациентите, лекувани с Replagal в клинични изпитвания. Повечето нежелани ефекти са леки до умерени по степен на тежест.

Табличен списък на нежеланите реакции

На Таблица 1 са изброени нежеланите реакции, съобщени за 344-мата пациенти, лекувани с Replagal в клинични изпитвания, включително 21 пациенти с анамнеза за бъбречна недостатъчност в терминална фаза, 30 педиатрични пациенти (≤ 18 години) и 98 пациентки, както и от постмаркетингови спонтанни съобщения. Информацията е представена по системно-органна класификация и честота (много чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). Нежеланите реакции, категоризирани като „с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)”, са получени от постмаркетингови спонтанни съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Появяването на дадено събитие при отделен пациент се дефинира като нечесто с оглед на броя лекувани пациенти. При един пациент могат да се проявят няколко нежелани реакции.

При агалсидаза алфа са установени следните нежелани реакции:

Таблица 1				
Системо-органен клас	Нежелани реакции			
	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	периферен оток			
Нарушения на нервната система	главоболие, замаяност, невралгия, тремор, хипоестезия, парестезия	дисгеузия, хиперсомния	паросмия	
Нарушения на очите		увеличено сълзоотделяне	отслабен корнеален рефлекс	
Нарушения на ухото и лабиринта	шум в ушите	засилване на шума в ушите		
Сърдечни нарушения	палпитации	тахикардия, предсърдно мъждене	тахикардития	миокардна исхемия, сърдечна недостатъчност, вентрикуларн и екстрасистоли
Съдови нарушения		хипертония, хипотония, зачервяване		

Таблица 1				
Системо-органен клас	Нежелани реакции			
	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея, кашлица, назофарингит, фарингит	дисфония, стягане в гърлото, ринорея	понижено кислородно насищане, повишена секреция в горните дихателни пътища	
Стомашно-чревни нарушения	повръщане, гадене, стомашна болка, диария	стомашен дискомфорт		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив	уртикария, еритем, сърбеж, акне, хиперхидроза	ангиоедем, ливедо ретикуларис	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия, болки в крайниците, миалгия, болки в гърба	мускулно-скелетен дискомфорт, миалгия периферни отоци, ставни отоци	усещане за тежест	
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност	анафилактична реакция	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	болка в гръдния кош, тръпки, пирексия, болка, астения, умора	дискомфорт в гърдите, умора, усещане за горещина, усещане за студ, грипоподобно заболяване, дискомфорт, неразположени е	обрив на мястото на инжектиране	

Вижте също точка 4.4

Описание на избрани нежелани реакции

Реакциите, свързани с инфузията, съобщени при постмаркетинговото проследяване (вж. също точка 4.4), може също да включват кардиологични събития, като сърдечни аритмии (предсърдни фибрилации, камерни екстрасистолы, тахиаритмия), миокардна исхемия и сърдечна недостатъчност, при пациенти с болест на Fabry, ангажираща структурите на сърцето. Най-честите свързани с инфузията реакции са леки и включват втрисане, пирексия, зачервяване, главоболие, гадене, диспнея, тремор и сърбеж. Свързаните с инфузията симптоми, могат също да включват замаяност, хиперхидроза, хипотония, кашлица, повръщане и умора. Съобщена е свръхчувствителност, включително анафилаксия.

Педиатрична популация

Съобщените нежелани лекарствени реакции при педиатричната популация (деца и юноши) обикновено са подобни на съобщените при възрастни. Като по-чести са се проявявали свързаните с инфузията реакции (пирексия, диспнея, гръдна болка) и екзацербацията на болката.

Други специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при пациенти с анамнеза за бъбречна недостатъчност в терминална фаза са подобни на тези при общата популация пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В клинични изпитвания са използвани дози до 0,4 mg/kg седмично, като техният профил на безопасност не се различава от този на препоръчителната доза 0,2 mg/kg през седмица.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма – ензими. АТС код: A16AB03.

Механизъм на действие

Болестта на Fabry е нарушение на складирането на гликофинголипидите, което се причинява от недостатъчна активност на лизозомния ензим α -галактозидаза А, водещо до натрупване на глоботриаозилцерамид (Gb3 или GL-3, наричан също церамидтрихексозид (СТН)) – гликофинголипидния субстрат на този ензим. Ензимът агалсидаза алфа катализира хидролизата на Gb3, отцепвайки терминален галактозен остатък от молекулата. Показано е, че лечението с ензима намалява натрупването на Gb3 в много различни видове клетки, включително ендотелните и паренхимните клетки. Ензимът агалсидаза алфа е произведен в човешка клетъчна линия за осигуряване на профил на гликозилиране при човека, който може да повлияе на поемането от манозо-6-фосфатните рецептори на повърхността на прицелните клетки. Изборът на доза 0,2 mg/kg (прилагана чрез инфузия в течение на 40 минути) за регистрационните клинични проучвания има за цел временно да неутрализира способността на манозо-6-фосфатните рецептори да усвояват агалсидаза алфа в черния дроб и да позволи разпределяне на ензима към други значими органи тъкани. Данните при пациентите показват, че за постигане на фармакодинамичен отговор се изискват най-малко 0,1 mg/kg.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на Replagal е оценена в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с продължения, с отворен дизайн при общо 40 пациенти с диагноза болест на Fabry на базата на клинични и биохимични данни. Пациентите са

получавали препоръчаната доза от 0,2 mg/kg Replagal. Двадесет и пет пациенти завършват първото проучване и биват включени в продължението му. След 6-месечно лечение в него се наблюдава значимо намаляване на болката при пациентите, лекувани с Replagal в сравнение с тези на плацебо ($p = 0,021$), както се установява с помощта на метода за кратка оценка на болката (Brief Pain Inventory) (валидирана скала за оценка на болката). Това е свързано със значимо намаляване на приеманите лекарства за лечение на хроничната, дължаща се на невропатията болка и на броя на дните на прием на противоболковите лекарства. В последващи проучвания при педиатрични пациенти от мъжки пол над 7 години намаляване на болката се наблюдава след 9 и 12 месеца лечение с Replagal в сравнение с изходното ниво преди лечението. Намаляването на болката се запази в рамките на 4 години лечение с Replagal при 9 пациенти (при пациенти 7 – 18 години).

12- до 18-месечно лечение с Replagal има за резултат подобро качество на живота (КЖ) според измервания с валидирани инструменти.

След 6-месечно лечение, Replagal стабилизира бъбречната функция в сравнение с влошаване при пациентите, третирани с плацебо. В бъбречни биопсични проби се установява значимо увеличаване на частта на нормалните гломерули и значимо намаляване на частта на гломерулите с мезангиална дилатация при пациентите, лекувани с Replagal в контраст на тези, третирани с плацебо. След 12- до 18-месечна поддържаща терапия Replagal подобрява бъбречната функция с $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p = 0,030$) при измерване на скоростта на гломерулната филтрация с помощта на инулин. Дългосрочната терапия (48-54 месеца) има за резултат стабилизация на СГФ при пациенти мъже с нормална изходна СГФ (≥ 90 ml/min/1,73 m²) и с лека до умерена ренална дисфункция (СГФ 60 до < 90 ml/min/1,73 m²), както и забавяне на темпа на влошаване на бъбречната функция и прогресирането до терминална бъбречна недостатъчност при пациенти мъже с болест на Fabry с по-тежка ренална дисфункция (СГФ 30 до < 60 ml/min/1,73 m²).

Във второ проучване, 15 пациенти с левокамерна хипертрофия завършват 6-месечно плацебо-контролирано проучване и биват включени в продължението му. Лечението с Replagal води до намаление на левокамерната маса с 11,5 g, констатирано с измерване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) в контролираното проучване, докато пациентите, получаващи плацебо, показват увеличаване на левокамерната маса с 21,8 g. В допълнение, в първото проучване, обхванало 25 пациенти, Replagal води до значима редукция на сърдечната маса след 12 до 18 месеца поддържаща терапия ($p < 0,001$). Replagal също се свързва с подобрен контрактилитет на миокарда, намаляване на средната продължителност на QRS комплекса и едновременно намаляване на дебелината на септума на ехокардиографията. В проведените проучвания двама пациенти с десен бедрен блок са се върнали към нормата след лечение с Replagal. Последващите проучвания с отворен дизайн демонстрират значимо намаляване на левокамерната маса в сравнение с изходното ниво, установено ехокардиографски както при мъже, така и при жени с болестта на Fabry за период от 24 до 36 месеца лечение с Replagal. Ехографски наблюдаваните намаления на левокамерната маса при пациенти с болест на Fabry както от мъжки, така и от женски пол за 24 до 36 месеца лечение с Replagal са свързани с видимо подобрене на симптоматиката при измервания с използване на класификацията на NYHA (Нюйоркската кардиологична асоциация) и CCS (Канадското сърдечно-съдово дружество) при пациенти с болест на Fabry с тежка сърдечна недостатъчност или стенокардна симптоматика на изходно ниво.

В сравнение с плацебо, лечението с Replagal намалява също кумулирането на Gb3. Средни намаления с приблизително 20 – 50 % са наблюдавани в плазмени проби, уринен седимент, чернодробни, бъбречни и сърдечни биопсични проби след първите 6 месеца от терапията. След 12 до 18 месеца лечение в плазмата и уринния седимент се наблюдава намаление с 50 – 80%. Тези метаболитни ефекти са свързани също така с клинично значимо наддаване на тегло, увеличено изпотяване и повишена енергия. В съответствие с клиничните ефекти на Replagal, лечението с ензима намалява кумулирането на Gb3 в много видове клетки, включително реналните гломерулни и тубулните епителни клетки, ендотелните клетки на бъбречните капиляри (не са изследвани ендотелните клетки на сърдечните и дермалните капиляри) и

сърдечните миоцити. При педиатрични пациенти от мъжки пол с болест на Fabry Gb3 в плазмата намалява с 40 – 50% след 6-месечна терапия с Replagal 0,2 mg/kg, като намалението персистира и след общо 4 години лечение при 11 пациенти.

При пациенти, понасящи добре инфузията с Replagal, може да се обмисли нейното извършване в домашни условия.

Педиатрична популация

Хиперфилтрацията на или над 7 години може да бъде най-ранната проява на засягане на бъбреците от болестта при педиатрични пациенти с болест на Fabry от мъжки пол. Намаляване на свръхнормалната изчислена СГФ се наблюдава в рамките на 6 месеца след началото на лечението с Replagal. След едногодишно лечение с агалсидаза алфа 0,2 mg/kg през седмица, абнормно завишената изчислена СГФ намалява от $143,4 \pm 6,8$ на $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² в тази подгрупа и тези изчислени СГФ се стабилизират в нормалния диапазон по време на 4 години лечение с Replagal 0,2 mg/kg, както става със изчислени СГФ на пациентите без хиперфилтрация.

При педиатричните пациенти от мъжки пол, ≥ 7 -годишна възраст, вариабилността на сърдечната честота е абнормна в изходния момент и се подобрява след 6 месеца лечение с Replagal при 15 момчета, като подобрението се поддържа през 6,5 години лечение с Replagal 0,2 mg/kg в незаслепено дългосрочно удължено проучване при 9 момчета. При 9-те момчета с индекс на левокамерната маса (ИЛКМ) към височината^{2,7} в рамките на нормалния диапазон за деца (< 39 g/m^{2,7} при момчета) в изходния момент, ИЛКМ остава стабилен при нива под прага на левокамерна хипертрофия (ЛКХ) през 6,5 години на лечение. Във второ проучване, при 14 пациенти ≥ 7 -годишна възраст, резултатите по отношение на вариабилността на сърдечната честота са в съответствие с предишни данни. В това проучване само един пациент е с LVH в изходния момент и остава стабилен с течение на времето.

За пациенти на възраст между 0 и 7 години ограничените данни не показват конкретни проблеми, свързани с безопасността.

Проучване при пациенти, които преминават от агалсидаза бета на Replagal (агалсидаза алфа)

100 пациенти [нелекувани (n = 29) или преди това лекувани с агалсидаза бета, които преминават на Replagal (n = 71)], са лекувани за период до 30 месеца в отворено, неконтролирано проучване. Анализ показва, че сериозни нежелани събития са съобщени при 39,4% от пациентите, които преминават от лечение с агалсидаза бета на Replagal, в сравнение с 31,0% при тези, които преди включването в проучването не са подлагани на лечение. Профилът на безопасност при пациентите, които преминават от лечение с агалсидаза бета на Replagal, съответства на този, наблюдаван при други случаи от клиничния опит. Реакции, свързани с инфузията, се появяват при 9 пациенти от нелекуваната преди това популация (31,0%) в сравнение с 27 пациенти, които преминават на Replagal (38,0%).

Проучване с различни режими на дозиране

В отворено рандомизирано проучване няма статистически значими разлики между възрастните пациенти, лекувани в продължение на 52 седмици с 0,2 mg/kg интравенозно през седмица (n = 20), и тези, лекувани с 0,2 mg/kg на седмица (n = 19) по отношение на средната промяна на ИЛКМ от изходно ниво или по отношение на други крайни точки (сърдечен статус, бъбречна функция и фармакодинамично действие). Във всяка терапевтична група ИЛКМ остава стабилен през периода на лечение в проучването. Общата честота на сериозни нежелани събития по терапевтична група не показва видим ефект от режима на лечение върху профила на сериозните нежелани събития при различните терапевтични групи.

Няма данни антителата към ензима агалсидаза алфа да са свързани с някакви клинично значими ефекти върху безопасността (напр. реакции по време на самата инфузия) или ефикасността.

5.2 Фармакокинетични свойства

Единични дози в обхвата от 0,007 – 0,2 mg ензим на kg телесно тегло са прилагани на пълнолетни пациенти мъже под формата на 20 – 40 минутни интравенозни инфузии, а пациентките са получавали 0,2 mg ензим на kg телесно тегло като 40 минутни инфузии. По принцип дозата на ензима не влияе върху фармакокинетичните му свойства. След еднократна интравенозна доза от 0,2 mg/kg, ензимът агалсидаза алфа показва бифазен профил на разпределение и елиминиране от циркулацията. Фармакокинетичните параметри не се различават значимо между пациентите от мъжки и женски пол. Елиминационният полуживот е 108 ± 17 минути при мъже в сравнение с 89 ± 28 минути при жени, а обемът на разпределение е приблизително 17% от телесното тегло и при двата пола. Клирънсът нормализиран за телесното тегло е 2,66 и 2,10 ml/min/kg, съответно при мъже и жени. На базата на сходството на фармакокинетичните свойства на ензима агалсидаза алфа при мъже и жени се очаква тъканното разпределение в главните тъкани и органи също да бъде сравнимо при пациенти от мъжки и женски пол.

След 6 месеца лечение с Replagal 12 от 28 пациенти мъже показват променена фармакокинетика, включваща изявено повишаване на клирънса. Тези промени се свързват с образуването на ниски титри антитела към ензима агалсидаза алфа, но при проучените пациенти не се наблюдават клинично значими ефекти върху безопасността или ефикасността.

На базата на анализа на чернодробните биопсии преди и след прилагане на дозата при мъже с болестта на Fabry, тъканият полуживот се изчислява на над 24 часа, а хепаталното поемане на ензима на 10% от приложената доза.

Ензимът агалсидаза алфа е протеин. Не се очаква да се свързва с протеини. Очаква се метаболизмът му да следва пътищата на другите протеини, т.е. пептидна хидролиза. Малко вероятно е агалсидаза алфа да бъде кандидат за взаимодействия „лекарство-лекарство”.

Бъбречно увреждане

Бъбречното елиминиране на ензима агалсидаза алфа се разглежда като незначителен път на елиминиране, тъй като фармакокинетичните параметри не се променят при увреждания на бъбречната функция.

Чернодробно увреждане

Тъй като се очаква метаболизмът да се извърши чрез пептидна хидролиза, не се очаква увредената чернодробна функция да повлияе на фармакокинетиката на агалсидаза алфа по клинично значим начин.

Педиатрична популация

Replagal, прилаган на деца (на възраст 7-18 г.) в доза от 0,2 mg/kg, се елиминира по-бързо от циркулацията отколкото при възрастни. Средният клирънс на Replagal при деца на възраст (7-11 г.), юноши (на възраст 12-18 г.) и възрастни е съответно 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg, и 2,3 ml/min/kg. Фармакодинамичните данни предполагат, че при доза от 0,2 mg/kg Replagal, намаленията на Gb3 в плазмата са в общи линии сравними между юношите и малките деца (вж. точка 5.1).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучванията за токсичност при многократно прилагане. Генотоксичен и карциногенен потенциал не се очаква. Проучвания за репродуктивна токсичност върху женски плъхове и зайци не показват ефект върху бременността или развиващия се фетус. Не са провеждани проучвания по отношение на акта на раждане или пери/постнаталното развитие. Не е известно дали Replagal преминава през плацентата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат (E339)
Полисорбат 20 (E432)
Натриев хлорид
Натриев хидроксид (E524)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Демонстрирана е химична и физична стабилност при употреба за 24 часа при 25°C.

От гледна точка на микробиологичната безопасност продуктът трябва да се употреби веднага. Ако не се употреби веднага, потребителят носи отговорност за определяне на времето на съхранение при употреба и условията преди употребата му, като те обикновено не трябва да бъдат по-дълги от 24 часа при 2 до 8°C освен, ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

6.5 Данни за опаковката

3,5 ml концентрат за инфузионен разтвор във флакон от 5 ml (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума покрита с флуорна смола), с обкатка (алуминий) с отчупващо се капаче. Големина на опаковката – 1, 4 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

- Да се изчисли дозата и броят на необходимите флакони Replagal.
- Всяка промяна на дозата трябва да се извършва само по указание на лекуващия лекар.
- Общият необходим обем Replagal концентрат да се разрежи със 100 ml 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид инфузионен разтвор. Трябва да се полагат грижи за осигуряване на

стерилността на приготвяните разтвори, тъй като Replagal не съдържа никакви консерванти или бактериостатични агенти; трябва да се спазва асептична техника. След разреждането, разтворът трябва да се разбърка внимателно, но да не се разклаща.

- Тъй като няма консервант, се препоръчва приложението да започне възможно най-скоро след разреждане (вж. точка 6.3).
- Преди приложението разтворът трябва да се огледа за наличие на видими частици и обезцветяване.
- Само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50–58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Ирландия
medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/189/001-003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03.08.2001
Дата на последно подновяване: 28.07.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

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

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР,

представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако датите на подаване на ПАДБ и на актуализацията на ПУР съвпадат, те могат да бъдат подадени по едно и също време.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПУР трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителните материали за употреба на Replagal при самостоятелно приложение, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Целта на обучителните материали за употребата на Replagal е да се предоставят насоки за начина на управление на рисковете от реакции, свързани с инфузията, и лекарствени грешки, дължащи се на самостоятелно приложение/инфузия в домашни условия.

ПУР гарантира, че във всяка държава членка, в която Replagal се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/лица, полагащи грижи за пациентите, от които се очаква да предписват, отпускат или използват Replagal, имат достъп до/са получили следния образователен пакет:

- Ръководство за медицинския специалист за самостоятелно приложение на Replagal;
- Ръководство за пациента/лицето, полагащо грижи за пациента/медицинския специалист за самостоятелно приложение на Replagal.

Ръководството за медицинския специалист за самостоятелно приложение на Replagal трябва да съдържа следните основни елементи:

- Контролен списък за определяне дали пациентът отговаря на условията преди започване на самостоятелно приложение на инфузията в домашни условия.
 - На пациента са били извършени в клиниката достатъчен брой последователни инфузии с добра поносимост (без реакции, свързани с инфузията (IRR)).
 - Състоянието на пациента се счита за стабилно от медицинска гледна точка.
 - При пациента има данни за спазване на графика на инфузиите.
 - Пациентът се е съгласил да получава Replagal в домашни условия.
 - Пациентът и/или лицето, полагащо грижи за пациента, са преминали обучение относно свързаните рискове, възможните усложнения и изискването да поддържат открита комуникация с лекуващия лекар, като са запознати включително с данните за контакт при спешни случаи.
 - Пациентът и/или лицето, полагащо грижи за пациента, изглеждат подходящо обучени и са наясно с рисковете от самостоятелното приложение.
 - Домът на пациента е безопасен (чист, хигиеничен, с място за съхранение на консумативи, лекарства и такива за спешна помощ) и подходящо оборудван.
 - Установени са бързи и надеждни мерки за комуникация в случай на възникване на проблеми.
- Медицинският специалист трябва да се увери, че лекарствата за намаляване на рискове, възникващи в случай на спешност, са предписани и са лесно достъпни при необходимост и че пациентът/лицето, полагащо грижи за пациента, знае как да ги използва.

- Важността винаги в близост до пациента да присъства лице, полагащо грижи за пациента, или отговорен възрастен, който е в състояние да предупреди Вас, лекуващия лекар, или екип за спешна медицинска помощ, ако е необходимо.
- Осигуряването на подробно обучение на пациента/лицето, полагащо грижи за пациента, относно начините за разпознаването на IRR, реакциите на свръхчувствителност, лекарствените грешки и НС и за справяне с тях.
- Осигуряването на подробно обучение на пациента/лицето, полагащо грижи за пациента, относно процедурите за прилагане на Replagal, както и относно дозата и скоростта на инфузия, които трябва да бъдат включени в дневника на инфузиите.
- Подчертаване на необходимостта пациентът/лицето, полагащо грижи за пациента, да съобщава на Вас, лекуващия лекар, за всички събития по време на инфузията и и след нея и да актуализира дневника на инфузиите.
- Дневникът на инфузиите трябва да се използва като средство за обратна комуникация по време на самостоятелното приложение на Replagal.

Ръководството за пациента/лицето, полагащо грижи за пациента, за самостоятелно приложение на Replagal трябва да съдържа следните основни елементи:

- Важността винаги в близост до пациента да присъства лице, полагащо грижи за пациента, или отговорен възрастен, който е в състояние да предупреди лекуващия лекар или екип за спешна медицинска помощ, ако е необходимо.
- Описание на правилната техника за приготвяне и приложение на Replagal, включително на правилната асептична техника.
- Важността на спазването на дозировката и скоростта на инфузия, предписани от лекаря.
- Всички лекарства, предписани от Вашия лекар за предварително лечение или за лечение на IRR, трябва да са на разположение в дома. Важно е да се спазват всички указания относно предварителното лечение или лечението на сериозните IRR.
- Информация за признаците и симптомите във връзка с реакциите, свързани с инфузията, и препоръчителните действия за овладяване на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при появата на симптоми.
- Дневникът на инфузиите трябва да служи за записване на препоръчителните инфузии на Replagal и за улесняване на редовното извършване на наблюдението на здравословното състояние на пациента, за да се документират всички свързани с продукта IRR, включително реакции на свръхчувствителност от алергичен тип, преди, по време на или след инфузията, както и всякакви лекарствени грешки.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА / ФЛАКОН ОТ 3,5 ML

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Replagal 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
agalsidase alfa

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон съдържа 3,5 mg агалсидаза алфа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат (E339), полисорбат 20 (E432), натриев хлорид, натриев хидроксид (E524), вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон x 3,5 ml концентрат за инфузионен разтвор
4 флакона x 3,5 ml концентрат за инфузионен разтвор
10 флакона x 3,5 ml концентрат за инфузионен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/189/001 1 флакон
EU/1/01/189/002 4 флакона
EU/1/01/189/003 10 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Replagal

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН 3,5 ML

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Replagal 1 mg/ml стерилен концентрат
agalsidase alfa
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3,5 ml

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Replagal 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор агалсидаза алфа (agalsidase alfa)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Replagal и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Replagal
3. Как се прилага Replagal
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Replagal
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Replagal и за какво се използва

Активното вещество на Replagal е ензимът агалсидаза алфа (1 mg/ml). Агалсидаза алфа е форма на човешкия ензим α -галактозидаза. Той се произвежда чрез включване на гена за синтезиране на α -галактозидаза А в клетки. След това ензимът се отстранява от клетките и се преработва до стерилен концентрат за инфузионен разтвор.

Replagal се използва за лечение на възрастни пациенти, както и на юноши и деца над 7 години, с потвърдена диагноза болест на Fabry. Прилага се като дългосрочна ензимна заместителна терапия, когато ензимът липсва в организма или нивото му е по-ниско от нормалното, както това е при болестта на Fabry.

След 6-месечна терапия Replagal значително намалява болката при пациентите, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо. Replagal намалява левокамерната маса при лекуваните пациенти, в сравнение с лекуваните с плацебо пациенти. Тези резултати предполагат, че симптомите на заболяването се подобряват или заболяването става стабилно.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Replagal

Не трябва да Ви бъде прилаган Replagal

- ако сте алергични към агалсидаза алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви бъде приложен Replagal.

Трябва да съобщите незабавно на Вашия лекар, ако по време на или след инфузията забележите някой от посочените ефекти:

- висока температура, втрисане, изпотяване, сърцебиене
- повръщане
- замаяност
- уртикария
- подуване на ръцете, краката, глезените, лицето, устните, устната кухина или гърлото, което може да причинява затруднено преглъщане или дишане.

Вашият лекар може да спре временно инфузията (за 5 – 10 min.) до отзвучаване на симптомите, след което отново да я продължи.

Вашият лекар може също така да приложи лечение на симптомите с други лекарства (антихистаминови продукти или кортикостероиди). В повечето случаи можете да продължите да се лекувате с Replagal дори и при появяване на посочените симптоми.

Ако получите тежка алергична реакция (от анафилактичен тип), приложението на Replagal ще бъде прекратено незабавно и Вашият лекар ще ви включи подходящо лечение.

Ако лечението с Replagal доведе до образуване на антитела във вашия организъм, това няма да попречи на действието на препарата и те могат да изчезнат с времето.

Ако страдате от напреднала форма на бъбречно заболяване, може да установите, че лечението с Replagal има ограничен ефект върху бъбреците. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Replagal.

Деца

Опитът при деца на възраст 0-6 години е ограничен и поради това не може да бъде препоръчана доза за тази възрастова група.

Други лекарства и Replagal

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, ако използвате лекарства, които съдържат хлорохин, амиодарон, бенохин или гентамицин. Съществува теоретичен риск от понижена активност на агалсидаза алфа.

Бременност и кърмене

Много ограничени клинични данни от случаи на бременност с излагане на Replagal не показват наличие на нежелани реакции върху майката и новороденото.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Можете да шофирате и да използвате машини, докато се лекувате с Replagal.

Replagal съдържа натрий

Това лекарство съдържа 14,2 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 0,7% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Replagal съдържа полисорбат 20

Това лекарство съдържа 0,836 mg полисорбат 20 във всеки флакон, които са еквивалентни на 0,22 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

Водене на дневник

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват от Вашия медицински специалист. Говорете с Вашия медицински специалист, ако не сте сигурни.

3. Как се прилага Replagal

Това лекарство трябва да се прилага и контролира от подходящо обучен персонал, който ще изчисли и дозата, която ще Ви бъде приложена. При условие, че това става под надзора на лекаря, може да се извършва самостоятелно приложение на Replagal (от Вас или от лицето, което полага грижи за Вас) след получаване на подходящо обучение от лекуващия лекар и/или медицинска сестра. Самостоятелното приложение трябва да се извършва в присъствието на отговорен възрастен.

Препоръчителната доза е инфузия на 0,2 mg на всеки килограм от теглото Ви. Това прави около 14 mg или 4 флакона (стъклени шишенца) Replagal за средностатистически индивид (70 kg).

Употреба при деца и юноши

При деца и юноши на възраст 7-18 години може да се използва доза от 0,2 mg/kg през седмица.

При децата и юношите съществува по-голяма вероятност, отколкото при възрастните, да получат реакция, свързана с инфузията. Информирайте Вашия лекар, ако получите някакви нежелани реакции по време на инфузията.

Начин на приложение

Преди употреба Replagal трябва да се разрежи в 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. След разреждане Replagal се въвежда венозно. Обикновено това се прави в ръката Ви.

Инфузията се прави през седмица.

Всеки път въвеждането на Replagal през вената ще отнема по 40 минути. Вашето лечение ще бъде наблюдавано от лекар, който е специализиран в лечението на болестта на Fabry.

При самостоятелно приложение посочените доза и скорост на инфузия не трябва да се променят без съгласието на лекуващия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Replagal

Ако считате, че сте използвали повече от необходимата доза Replagal, моля, свържете се с Вашия лекар.

Ако сте използвали по-малко от необходимата доза Replagal

Ако считате, че сте използвали по-малко от необходимата доза Replagal, моля, свържете се с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Replagal

Ако сте пропуснали инфузия на Replagal, моля, свържете се с Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на Replagal

Не спирайте употребата на Replagal, без да сте се свързали с Вашия лекар. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите тежка алергична (от анафилактичен тип) реакция, прилагането на Replagal трябва да се прекрати незабавно и Вашият лекар трябва да започне подходящо лечение.

Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Повече от 1 на 10 души (честота „много чести“) може да получи реакция по време на или след инфузия на Replagal (свързана с инфузията реакция). Тези реакции включват втрисане, главоболие, гадене, повишена температура, умора, нестабилност, затруднено дишане, треперене, кашлица и повръщане. Някои реакции обаче могат да бъдат сериозни и да се нуждаят от лечение. При пациенти с болест на Fabry, която засяга структурите на сърцето, могат да възникнат свързани с инфузията реакции, засягащи сърцето, включително исхемия на сърдечния мускул и сърдечна недостатъчност („с неизвестна честота“ (от наличните данни не може да бъде направена оценка)). Вашият лекар може временно да прекрати инфузията (5 – 10 минути), докато симптомите отшумят и след това отново да започне инфузията. Освен това Вашият лекар може лекува симптомите с други лекарства (антихистамини или кортикостероиди). В повечето случаи може да Ви бъде приложен Replagal дори при възникване на тези симптоми.

Списък на други нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- отоци (напр. на крака, ръце);
- изтръпване или скованост или болка в пръстите на ръцете или краката;
- звънтене в ушите;
- сърцебиене;
- възпалено гърло;
- коремна болка, диария;
- обрив;
- болки в гърба или крайниците, мускулни болки, ставни болки;
- болка в гръдния кош, симптоми на настинка, треска, гадене.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- усещане за променен вкус на храната, продължителен сън;
- сълзене на очите;
- засилено звънтене в ушите;
- ускорен пулс, нарушение на сърдечния ритъм;
- повишено кръвно налягане, ниско кръвно налягане, зачервяване на лицето;
- дрезгав глас, болки или стягане в гърлото, хрема;
- коремен дискомфорт;
- акне, зачервяване или сърбеж по кожа, или петна по кожата, прекомерно потене;
- дискомфорт в мускулите и костите, отичане на крайниците или ставите;

- свръхчувствителност;
- стягане в гърдите, силно усещане за липса на енергия, усещане за студ или горещина, грипозни симптоми, дискомфорт.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- тежка алергична (от анафилактичен тип) реакция;
- нарушен мигателен рефлекс;
- учестен пулс;
- ниско ниво на кислород в кръвта и лепкави гърлени секрети;
- промяна в обонянието;
- събиране на течност под кожата, което може да доведе до отичане в някои части на тялото, промяна в цвета на кожата, подобно на дантела, напр. на краката;
- усещане за тежест;
- обрив на мястото на инжектиране.

Деца и юноши

Като цяло нежеланите реакции, съобщени при деца, са сходни с тези, съобщени при възрастни. Въпреки това при тях по-често възникват свързани с инфузията реакции (повишена температура, затруднено дишане, болки в гърдите) и влошаване на болката.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Replagal

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Не използвайте Replagal, ако забележите обезцветяване или присъсвие на чужди тела.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Replagal

- Активното вещество е агалсидаза алфа. Всеки ml Replagal съдържа 1 mg агалсидаза алфа.
- Другите съставки са натриев дихидрогенфосфат монохидрат (E339), полисорбат 20 (E432), натриев хлорид, натриев хидроксид (E524), вода за инжекции. Вижте точка 2 „Replagal съдържа натрий“ и „Replagal съдържа полисорбат 20“.

Как изглежда Replagal и какво съдържа опаковката

Replagal представлява концентрат за инфузионен разтвор. Вашето лекарство се предлага във флакони, съдържащи 3,5 mg/3,5 ml агалсидаза алфа. Произвеждат се опаковки по 1, 4 или 10 флакона в опаковка. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>. Там са посочени и линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба, манипулиране и изхвърляне

Лечението с Replagal трябва да се провежда под контрол на лекар с опит в лечението на пациенти с болестта на Fabry или други наследствени метаболитни заболявания.

Replagal се прилага в доза от 0,2 mg/kg телесно тегло през седмица чрез интравенозна инфузия в продължение на 40 минути.

1. Да се изчисли дозата и броя на необходимите флакони Replagal.
2. Общият необходим обем Replagal концентрат да се разрежи със 100 ml 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид инфузионен разтвор. Трябва да се полагат грижи за осигуряване на стерилността на приготвяните разтвори, тъй като Replagal не съдържа никакви консерванти или бактериостатични агенти; трябва да се спазва асептична техника. След разреждането разтворът трябва да се разбърка внимателно, но да не се разклаща.
3. Преди приложението разтворът трябва да се огледа за наличие на видими частици и обезцветяване.
4. Инфузионният разтвор трябва да се приложи за период от 40 минути, посредством интравенозна система с вграден филтър. Тъй като не съдържа консервант, препоръчва се приложението да започне колкото може по-скоро. Доказано е обаче, че разтворът показва химична и физична стабилност за 24 часа при 25°C.
5. Replagal не трябва да се прилага едновременно с други вещества в една и съща интравенозна система.
6. Само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.