

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Replagal 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 1 mg agalsidase alfa.

Hvert hætteglas med 3,5 ml koncentrat indeholder 3,5 mg agalsidase alfa*.

*agalsidase alfa er det humane protein α -galaktosidase A fremstillet ved genteknologi i en human cellelinje.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 14,2 mg natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

En gennemsigtig og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Replagal er indiceret til langtids-enzym-substitutionsterapi i patienter med en bekræftet diagnose af Fabrys sygdom (α -galactosidase A-mangel).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Replagal skal ske under supervision af en læge med erfaring i behandling af patienter med Fabrys sygdom eller andre arvelige metaboliske sygdomme.

Dosering

Replagal indgives i en dosis på 0,2 mg/kg legemsvægt hver anden uge ved intravenøs infusion over 40 minutter.

Særlige populationer

Eldre patienter

Der er ikke gennemført studier på patienter over 65 år, og der kan ikke endnu anbefales noget doseringsregime til disse patienter, da sikkerheden og virkningen endnu ikke er klarlagt.

Patienter med nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført studier med patienter med nedsat leverfunktion.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Forekomst af omfattende nyrebeskadigelse (estimeret GFR (eGFR) <60 ml/min) kan begrænse nyrenes reaktion på enzym-substitutionsterapi. Der findes begrænsede data fra patienter i dialyse eller efter nyretransplantation; dosisjustering anbefales ikke.

Pædiatrisk population

Replagals sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-6 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

I kliniske studier med børn (7-18 år), der fik Replagal 0,2 mg/kg hver anden uge, blev der ikke konstateret nogen uventede sikkerhedsmæssige problemer (se pkt. 5.1).

Administration

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Indgiv infusionsvæsken over en periode på 40 minutter via en intravenøs adgang med et integreret filter.

Replagal må ikke infunderes samtidig med andre lægemidler i samme slange.

Infusion af Replagal i hjemmet, eller administration af patienten under tilstedeværelse af en ansvarlig voksen eller patientens omsorgsgiver (selvadministration), kan overvejes for patienter, som tåler deres infusioner godt. Beslutningen om at skifte en patient til infusion i hjemmet og/eller selvadministration skal tages efter evaluering af og anbefaling fra den behandlende læge.

Den behandlende læge og/eller sygeplejerske skal give passende træning til patienten og/eller omsorgsgiveren inden initiering af selvadministration. Dosis- og infusionshastighed skal forblive konstant i hjemmet og må ikke ændres uden tilsyn af en sundhedsfaglig person. Selvadministration skal følges tæt af den behandlende læge.

Alle patienter, som oplever uønskede hændelser under infusion i hjemmet/selvadministration skal øjeblikkeligt stoppe infusionsprocessen og søge lægehjælp. Efterfølgende infusioner skal muligvis ske i klinikken.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Idiosynkratiske infusionsrelaterede reaktioner

13,7% af voksne patienter, der blev behandlet med Replagal i kliniske studier, har oplevet idiosynkratiske infusionsrelaterede reaktioner. Fire ud af 17 (23,5%) pædiatriske patienter på ≥ 7 år, der deltog i kliniske studier, oplevede mindst én infusionsrelateret reaktion i en periode på 4,5 år med behandling (en gennemsnitlig varighed på cirka 4 år). Tre ud af 8 (37,5%) pædiatriske patienter < 7 år oplevede mindst én infusionsrelateret reaktion i en gennemsnitlig observationstid på 4,2 år. Procentdelen af infusionsrelaterede reaktioner var generelt lavere for kvinder end for mænd. De hyppigste symptomer er kulderystelser, hovedpine, kvalme, pyreksi, ansigtsrødme og træthed. Alvorlige infusionsreaktioner er rapporteret som usædvanlige; de rapporterede symptomer inkluderer pyreksi, kulderystelser, takykardi, urticaria, kvalme/opkastning, angioneurotisk ødem med

strubeforsnævring, stridor og hævet tunge. Andre infusionsrelaterede reaktioner kan omfatte svimmelhed og hyperhidrose. En gennemgang af hjertehændelser viste, at infusionsrelaterede reaktioner kan være forbundet med hæmodynamisk belastning, der udløser hjertehændelser hos patienter med eksisterende hjertemanifestationer af Fabrys sygdom.

Infusionsrelaterede reaktioner er generelt indtrådt inden for de første 2-4 måneder efter påbegyndt behandling med Replagal, om end en senere indtræden (efter 1 år) også er indberettet. Disse virkninger er svundet med tiden. Hvis der indtræder lette eller moderate akutte infusionsreaktioner, skal der straks søges lægehjælp og iværksættes passende modforanstaltninger. Infusionen kan midlertidigt afbrydes (5 til 10 minutter), indtil symptomerne aftager, og infusionen kan dernæst genoptages. Lette og forbigående symptomer kræver ikke nødvendigvis medicinsk behandling eller afbrydelse af infusionen. Desuden kan oral eller intravenøs forbehandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider fra 1 til 24 timer forud for infusionen forebygge følgereaktioner i de tilfælde, hvor symptomatisk behandling var påkrævet.

Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner er blevet rapporteret. Hvis der indtræder alvorlige overfølsomhedsreaktioner eller anafylaktiske reaktioner, bør administrationen af Replagal øjeblikkeligt ophøre og passende behandling iværksættes. Gældende kliniske standarder for akut behandling skal følges.

Antistoffer mod proteinet

Som med alle proteinholdige farmaceutiske produkter kan patienter udvikle antistoffer mod proteinet. Et lav-titret IgG-antistofsvar er observeret hos ca. 24% af mandlige patienter behandlet med Replagal. Det er på baggrund af begrænsede data konstateret, at denne procentdel er lavere (7%) i en population af drengebørn. Disse IgG-antistoffer syntes at udvikles efter ca. 3-12 måneders behandling. Efter 12 til 54 måneders terapi var 17% af de Replagal-behandlede patienter stadig antistof-positive, hvorimod 7% udviste tegn på udvikling af immunologisk tolerance vurderet på baggrund af reduktionen af IgG-antistoffer med tiden. De resterende 76% var antistof-negative hele tiden. Hos de pædiatriske patienter > 7 år blev 1/16 mandlige patienter testet positive for IgG-anti-agalsidase alfa-antistoffer i løbet af studiet. Der sås ingen stigning i forekomsten af bivirkninger hos denne patient. Hos de pædiatriske patienter < 7 år blev 0/7 mandlige patienter testet positive for IgG-anti-agalsidase-alfa-antistoffer. Positiv IgE-antistoftest, der ikke var forbundet med anafylaksi, er blevet rapporteret i kliniske studier hos et meget begrænset antal patienter.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Forekomsten af omfattende nyreskade kan begrænse det renale respons på enzym-substitutionsterapi, eventuelt på grund af basale, irreversible patologiske forandringer. I sådanne tilfælde vil forringelsen af nyrefunktionen forblive af samme størrelsesorden som ved den naturlige sygdomsprogression.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 14,2 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,7 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Replagal bør ikke indgives sammen med chloroquin, amiodaron, benoquin eller gentamicin, da disse stoffer kan hæmme intracellulær aktivitet af α -galactosidase.

Da α -galactosidase A selv er et enzym, er det ikke nogen sandsynlig kandidat for CYP-medieret lægemiddel-lægemiddel-interaktion. I kliniske studier blev lægemidler mod neuropatisk smerte (såsom carbamazepin, phenytoin og gabapentin) indgivet samtidig til de fleste patienter uden tegn på interaktion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er meget begrænsede data fra graviditeter, hvor kvinden har været eksponeret for Replagal. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditeten eller den embryonale/føtale udvikling ved eksponering under organogenesen (se pkt. 5.3). Bør kun anvendes med forsigtighed til gravide kvinder.

Amning

Det er ukendt, om Replagal udskilles i human mælk. Bør kun anvendes med forsigtighed til ammende kvinder.

Fertilitet

Der er ikke observeret nogen indvirkning på fertiliteten i reproduktionsstudier med hanrotter.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Replagal påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var infusionsrelaterede reaktioner, som optrådte hos 13,7% af voksne patienter, der blev behandlet med Replagal i kliniske studier. De fleste bivirkninger var lette til moderate.

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 angiver bivirkninger rapporteret hos 344 patienter behandlet med Replagal i kliniske studier, herunder 21 patienter med tidligere tilfælde af nyresygdom i sidste stadie, 30 pædiatriske patienter (≤ 18 år) og 17 kvindelige patienter, og spontant indberettet efter markedsføring. Informationen angives efter systemorganklasse og hyppighed (meget almindelig $\geq 1/10$; almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$; ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). De bivirkninger, der er kategoriseret som 'ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)', er baseret på spontan indberetning efter markedsføring. Inden for hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens skal bivirkningerne opstilles, efter hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige skal anføres først. Indtræden af en hændelse hos en enkelt patient defineres som usædvanlig under hensyntagen til antallet af behandlede patienter. Samme patient kan have flere bivirkninger.

Følgende bivirkninger er identificeret for agalsidase alfa:

Tabel 1				
Systemorganklasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring	perifert ødem			

Tabel 1				
Systemorganklasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Nervesystemet	hovedpine, svimmelhed, neuropatisk smerte, tremor, hypæstesi, paræstesi	dysgeusi, hypersomni	parosmi	
Øjne		tåreflåd	nedsat cornearefleks	
Øre og labyrint	tinnitus	forværring af tinnitus		
Hjerte	palpitationer	takykardi, atrieflimren	takyarytmi	myokardie-iskæmi, hjerte-insufficiens, ventrikulære ekstrasystoler
Vaskulære sygdomme		hypertension, hypotension, ansigtsrødme		
Luftveje, thorax og mediastinum	dyspnø, hoste, nasopharyngitis, pharyngitis	hæshed, snørende fornemmelse omkring halsen, rinoré	reduceret oxygenmætning, øget produktion af slim i halsen	
Mave-tarm-kanalen	opkastning, kvalme, mavesmerter, diarre	maveubehag		
Hud og subkutane væv	udslæt	urticaria, erytem, pruritus, acne, hyperhidrose	angioødem, livedo reticularis	
Knogler, led, muskler og bindevæv	artralgi, smerter i ekstremiteter, myalgi, rygsmerter	muskuloskeletale gener, perifer hævelse, hævede led	tyngde-fornemmelse	
Immunsystemet		overfølsomhed	anafylaktisk reaktion	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	brystmerter, kulderystelser, pyreksi, smerter, asteni, træthed	trykken for brystet, forværring af træthed, feber-fornemmelse, kuldefornemmelse, influenza-lignende sygdom, ubehag, ildebefindende	udslæt på injektionsstedet	

Se også punkt 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner, der er indberettet efter markedsføring (se også pkt. 4.4), kan omfatte kardielle hændelser såsom arytmier (atrieflimren, ventrikulære ekstrasystoler, takyarytmi), myokardieiskæmi og hjerteinsufficiens hos patienter med Fabrys sygdom, hvor hjertestrukturen er involveret. De hyppigste infusionsrelaterede reaktioner var lette og omfattede kulderystelser, pyreksi, ansigtsrødme, hovedpine, kvalme, dyspnø, tremor og pruritus. Infusionsrelaterede symptomer kan

også omfatte svimmelhed, hyperhidrose, hypotension, hoste, opkastning og træthed. Overfølsomhed, herunder anafylaksi, er blevet rapporteret.

Pædiatrisk population

Bivirkninger, der er indberettet fra den pædiatriske population (børn og unge), svarede generelt til dem, der er indberettet for voksne. Infusionsrelaterede reaktioner (pyreksi, dyspnø, bryst smerter) og forværring af smerter forekom dog oftere.

Andre særlige populationer

Patienter med nyresygdom

Bivirkninger, der blev indberettet for patienter med en anamnese med nyresygdom i slutstadiet, svarede til dem, der blev indberettet for den overordnede patientpopulation.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er i kliniske studier anvendt doser på op til 0,4 mg/kg/uge, og sikkerhedsprofilen i disse studier svarede til sikkerhedsprofilen ved den anbefalede dosis på 0,2 mg/kg hver anden uge.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre produkter vedrørende fordøjelseskana l og metabolisme - Enzymer. ATC-kode: A16AB03.

Virkningsmekanisme

Fabrys sygdom er en forstyrrelse i glycosphingolipid-deponering, som er forårsaget af en mangelfuld aktivitet af det lysosomale enzym α -galactosidase A, resulterende i akkumulation af globotriaosylceramid (Gb3 eller GL-3, også betegnet ceramidtrihexosid (CTH)), glycosphingolipid-substratet for dette enzym. Agalsidase alfa katalyserer hydrolysen af Gb3, idet det fjerner en terminal galaktose-rest fra molekylet. Behandling med enzymet er vist at reducere akkumulation af Gb3 i mange celletyper inklusive endoteliale og parenkymale celler. Agalsidase alfa er fremstillet i en human cellelinje for at opnå en glycosyleringsprofil som hos mennesker, hvilket kan influere på optagelsen via mannose-6-fosfat-receptorer på overfladen af målcellerne. Valget af dosen på 0,2 mg/kg (indgivet over 40 min.) i de kliniske registreringsstudier var beregnet på midlertidigt at mætte mannose-6-fosfat-receptorernes evne til at internalisere agalsidase alfa i leveren og muliggøre fordelingen af enzymet til andre relevante organvæv. Data fra patienter tyder på, at en dosis på mindst 0,1 mg/kg er nødvendig for at opnå et farmakodynamisk respons.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og virkningen af Replagal blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede studier og åbne ekstensionsstudier i 40 patienter i alt med en diagnosticeret Fabrys sygdom baseret på klinisk og biokemisk evidens. Patienterne fik den anbefalede dosis af 0,2 mg/kg Replagal. Femogtyve patienter gennemførte det første studie og indgik i et ekstensionsstudie. Efter 6 måneders terapi var der en signifikant smertereduktion hos de Replagal-behandlede patienter

sammenlignet med placebo ($p=0,021$) bedømt ud fra Brief Pain Inventory (en valideret skala til måling af smerte). Dette blev sammenkædet med en signifikant reduktion i medicinforbrug for kronisk neuropatisk smerte og antal dage med smertemedicinering. I efterfølgende studier af mandlige pædiatriske patienter over 7 år blev en smertelindring observeret efter 9 og 12 måneders behandling med Replagal sammenlignet med *baseline* inden behandling. Hos 9 patienter (7-18 år) varede denne reduktion i smerter ved i 4 år med behandling med Replagal.

12 til 18 måneders behandling med Replagal medførte en forbedring af livskvalitet (QoL) målt ved hjælp af validerede instrumenter.

Efter 6 måneders terapi stabiliserede Replagal nyrefunktionen sammenlignet med en forringelse hos placebo-behandlede patienter. Nyrebiopsiprøver viste en signifikant stigning i andelen af normale glomeruli og et signifikant fald i andelen af glomeruli med mesangial udvidelse hos patienter behandlet med Replagal i modsætning til patienterne behandlet med placebo. Efter 12 til 18 måneders vedligeholdelsesterapi forbedrede Replagal nyrefunktionen vurderet på grundlag af en inulin-baseret glomerulær filtreringshastighed med $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p=0,030$). Længerevarende behandling (48-54 måneder) resulterede i en stabilisering af GFR hos mandlige patienter med normal GFR ved *baseline* (≥ 90 ml/min/1,73 m²) og med mild til moderat nyredysfunktion (GFR 60 til < 90 ml/min/1,73 m²) og i et langsommere fald i nyrefunktion og progression til nyresygdom i sidste stadie hos mandlige patienter med Fabrys sygdom med mere alvorlig nyredysfunktion (GFR 30 til < 60 ml/min/1,73 m²).

I et andet studie afsluttede 15 patienter med hypertrofi af venstre ventrikel et 6 måneders placebo-kontrolleret studie og indgik i et vedligeholdelsesstudie. Behandling med Replagal resulterede i en 11,5 g reduktion af vægten af venstre ventrikel målt ved magnetisk resonans- (MR) scanning i det kontrollerede studie, medens patienter, der fik placebo, udviste en øget vægt af venstre ventrikel på 21,8 g. I det første studie, som involverede 25 patienter, bevirkede Replagal desuden en signifikant reduktion i hjertets vægt efter 12-18 måneders vedligeholdelsesbehandling ($p<0,001$). Replagal blev også associeret med forbedret myokardiel kontraktion, en reduktion i den gennemsnitlige QRS-varighed og en samtidig reduktion i septumtykkelse målt ved ekkokardiografi. To patienter med højre grenblok under studierne vendte tilbage til normalt tilstanden efter behandling med Replagal. Efterfølgende åbne studier viste signifikant reduktion i forhold til *baseline* i vægten af venstre ventrikel målt ved ekkokardiografi hos både mandlige og kvindelige Fabry-patienter i løbet af 24 til 36 måneders behandling med Replagal. De reduktioner i vægten af venstre ventrikel, der blev observeret ved ekkokardiografi hos både mandlige og kvindelige Fabry-patienter i løbet af 24 til 36 måneders behandling med Replagal, var forbundet med en betydelig symptomforbedring, målt med anvendelse af NYHA og CCS hos Fabry-patienter med svær hjerterinsufficiens eller anginasymptomer ved *baseline*.

I sammenligning med placebo reducerede behandling med Replagal også akkumulation af Gb3. Efter de første 6 måneders behandling sås gennemsnitlige reduktioner på ca. 20-50% i plasma, urinsediment samt biopsier fra lever, nyre og hjerte. Efter 12 til 18 måneders behandling sås en reduktion på 50-80% i plasma og urinsediment. De metaboliske effekter var også associeret med klinisk signifikant vægtøgning, øget svedsekretion og mere energi. I overensstemmelse med den kliniske virkning af Replagal reducerede behandling med enzymet akkumulering af Gb3 i mange celletyper, inklusive glomerulære og tubulære epitelceller i nyrerne, kapillærendotelceller i nyrerne (kardielle og dermale kapillærendotelceller blev ikke undersøgt) og kardielle myocytter. Hos mandlige pædiatriske Fabry-patienter faldt plasma-Gb3 40-50% efter 6 måneders behandling med Replagal 0,2 mg/kg, og denne reduktion varede ved hos 11 patienter efter i alt 4 års behandling.

Infusion af Replagal i hjemmet kan overvejes for patienter, som tåler deres infusioner godt.

Pædiatrisk population

Hos mandlige pædiatriske Fabry-patienter ≥ 7 år kan hyperfiltrering være den tidligste manifestation af, at nyrerne er involveret i sygdommen. En reduktion i deres hypernormale eGFR'er blev observeret inden for 6 måneder efter iværksættelse af behandling med Replagal. Efter et års behandling med

agalsidase-alfa 0,2 mg/kg hver anden uge faldt det abnormt høje eGFR fra $143,4 \pm 6,8$ til $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² i denne delgruppe, og disse eGFR'er stabiliserede sig inden for normalområdet i løbet af 4 års behandling med Replagal 0,2 mg/kg. Det samme gjorde eGFR'er hos patienterne uden hyperfiltration.

Hos mandlige pædiatriske patienter i alderen 7 år og derover var variabiliteten i hjerterefrekvens unormal ved *baseline* og forbedredes efter 6 måneders behandling med Replagal hos 15 drenge. Hos 9 drenge varede forbedringen ved under 6,5 års behandling med Replagal 0,2 mg/kg i et åbent, langvarigt suppleringsstudie. Hos 9 drenge med venstre ventrikelmasse indekseret (VVMi) til højde^{2,7} inden for normalområdet for børn på (< 39 g/m^{2,7} for drenge) ved *baseline* forblev venstre ventrikelmasse stabil på niveauer under grænseværdien for venstre ventrikel hypertrofi gennem hele perioden på 6,5 år. I et andet studie med deltagelse af 14 patienter i alderen 7 år og derover stemte resultaterne vedrørende variabilitet i hjerterefrekvens overens med tidligere fund. I dette studie havde kun én patient venstre ventrikel hypertrofi ved *baseline*, og vedkommende forblev stabil over tid.

Begrænsede data tyder ikke på nogen specifikke sikkerhedsmæssige problemer hos patienter mellem 0 og 7 år.

Studie hos patienter, der skifter fra agalsidase beta til Replagal (agalsidase alfa)

100 patienter [behandlingsnaive (n = 29) eller tidligere behandlet med agalsidase beta, som skiftede til Replagal (n = 71)] blev behandlet i op til 30 måneder i et åbent, ikke-kontrolleret studie. En analyse viste, at der blev indberettet alvorlige bivirkninger hos 39,4 % af de patienter, der skiftede fra agalsidase beta, sammenlignet med hos 31,0 % af de patienter, der var behandlingsnaive før deltagelse i studiet. Patienter, der skiftede fra agalsidase beta til Replagal, havde en sikkerhedsprofil, der stemmer overens med den, der er observeret i andre kliniske studier. Infusionsrelaterede reaktioner er set hos 9 patienter (31,0 %) i den naive population sammenlignet med 27 patienter (38,0 %) i den population, der skiftede behandling.

Studie med forskellige dosisregimer

I et åbent, randomiseret studie var der ingen statistisk signifikante forskelle mellem voksne patienter, der blev behandlet i 52 uger med 0,2 mg/kg intravenøst hver anden uge (n = 20), og voksne patienter, der blev behandlet med 0,2 mg/kg én gang om ugen (n = 19), hvad angår den gennemsnitlige ændring i forhold til VVMi ved *baseline* eller andre effektmål (hjerterefunktionsstatus, nyrefunktion og farmakodynamisk aktivitet). VVMi var stabilt i studiets behandlingsperiode i alle behandlingsgrupper. Den samlede incidens af alvorlige bivirkninger (SAE'er) pr. behandlingsgruppe viste ingen tydelig virkning af behandlingsregimet på SAE-profilen i de forskellige behandlingsgrupper.

Immunogenicitet

Antistoffer mod agalsidase alfa er aldrig vist at være associeret med nogen form for klinisk signifikante effekter på sikkerhed (f.eks. infusionsreaktioner) eller virkning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der blev indgivet enkeltdoser varierende fra 0,007 til 0,2 mg enzym per kg legemsvægt til voksne mandlige patienter som 20 – 40 minutters intravenøse infusioner, medens kvindelige patienter fik 0,2 mg enzym per kg legemsvægt som 40 minutters infusioner. De farmakokinetiske egenskaber var i al væsentlighed upåvirket af dosis af enzymet. Efter en enkelt intravenøs dosis på 0,2 mg/kg havde agalsidase alfa en bifasisk fordelings- og elimineringsprofil fra kredsløbet. Farmakokinetiske parametre var ikke signifikant forskellige for mandlige og kvindelige patienter. Elimineringshalveringstider var 108 ± 17 minutter hos mænd sammenlignet med 89 ± 28 minutter hos kvinder, og fordelingsvolumen var ca. 17% legemsvægt hos begge køn. Clearance normaliseret for legemsvægt var 2,66 og 2,10 ml/min/kg for henholdsvis mænd og kvinder. Baseret på lighederne i farmakokinetiske egenskaber af agalsidase alfa hos både mænd og kvinder formodes vævsfordelingen i større væv og organer også at være sammenlignelig hos mandlige og kvindelige patienter.

Efter seks måneders behandling med Replagal udviste 12 af 28 mandlige patienter en ændret farmakokinetik, herunder en åbenlyst hurtigere clearance. Disse ændringer blev sammenkædet med udviklingen af lave antistofniveauer imod agalsidase alfa, men der observeredes ingen klinisk signifikant effekt hvad angår sikkerhed eller virkning hos de undersøgte patienter.

Baseret på analyse af præ- og post-dosis leverbiopsier fra mænd med Fabrys sygdom er halveringstiden i væv bestemt til at være over 24 timer, og hepatisk optagelse af enzymet er beregnet til at være 10% af den indgivne dosis.

Agalsidase alfa er et protein. Det forventes ikke at binde til proteiner. Det forventes, at dets metabolisme følger samme rute som andre proteiner, dvs. peptidhydrolyse. Agalsidase alfa er sandsynligvis ikke kandidat for lægemiddel-lægemiddel-interaktioner.

Nedsat nyrefunktion

Renal elimination af agalsidase alfa antages at være en mindre væsentlig clearancevej, da de farmakokinetiske parametre ikke ændres ved nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Da metabolismen forventes at ske ved peptidhydrolyse, forventes nedsat leverfunktion ikke at påvirke farmakokinetikken af agalsidase alfa klinisk signifikant.

Pædiatrisk population

Hos børn i alderen 7-18 år blev Replagal indgivet som 0,2 mg/kg elimineret hurtigere fra kredsløbet end hos voksne. Den gennemsnitlige clearance af Replagal hos børn fra 7-11 år, unge fra 12-18 år og voksne var henholdsvis 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg og 2,3 ml/min/kg. De farmakokinetiske data tyder på, at ved en dosis på 0,2 mg/kg Replagal er reduktionerne i plasma-Gb3 mere eller mindre sammenlignelige blandt unge og små børn (se pkt. 5.1).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser. Der forventes ingen genotoksicitet eller karcinogenicitet. Studier på hunrotter og kaniner af reproduktionstoksicitet viste ingen effekt på graviditet eller fosterudvikling. Der er ikke gennemført studier med hensyn til påvirkning af fødslen eller den peri-/postnatale udvikling. Det vides ikke, om Replagal passerer placenta.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Polysorbat 20
Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må Replagal ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Den kemiske og fysiske stabilitet efter fortynding er blevet påvist i 24 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser efter fortynding og inden anvendelse brugerens eget ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortyndingen er foretaget under kontrollerede og aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

3,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, i 5 ml hætteglas (type 1) med prop (fluor-harpiks-beklædt butylgummi) og en lukkehætte (aluminium) i ét med en central plade til afrivning. Pakningstørrelser på 1, 4 og 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

- Beregn den nødvendige dosis og antallet hætteglas med Replagal.
- En dosisændring bør kun ske efter anvisning fra den behandlende læge.
- Fortynd det totale volumen Replagal-koncentrat, som er nødvendigt, i 100 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumklorid-opløsning til infusion. Der skal udvises omhu med hensyn til at sikre steriliteten af de fremstillede opløsninger, da Replagal ikke indeholder noget konserveringsmiddel eller bakteriestatisk middel. Der skal iagttages aseptisk teknik. Efter fortynding bør opløsningen blandes blidt, men uden omrystning.
- Da der ikke er tilsat konserveringsmiddel, anbefales det, at indgift påbegyndes så hurtigt som muligt efter fortynding (se pkt. 6.3).
- Opløsningen bør inspiceres visuelt for indhold af partikulært materiale og misfarvning forud for indgift.
- Kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/189/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03/08/2001

Dato for seneste fornyelse: 28/07/2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. AFREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der

fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning af det Europæiske Lægemiddelagentur.
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis datoerne for fremsendelse af en PSUR og opdateringen af en RMP falder sammen, kan de fremsendes på samme tid.

• **Yderligere risikominimaliseringsforanstaltninger**

MAH skal acceptere indhold og format af de uddannelsesmæssige materialer til brug for Replagal ved selvadministration, herunder kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter og evt. andre aspekter for programmet med den kompetente nationale myndighed.

De uddannelsesmæssige materialer til brug af Replagal skal målrettes til at give vejledning i, hvordan risici ved infusionsrelaterede reaktioner og medicineringsfejl styres ved selvadministration/hjemmeinfusion.

MAH skal sørge for, at alt sundhedspersonale og patienter/omsorgsgivere i hver medlemsstat, hvor Replagal markedsføres, og som forventes at ordinere, udstede eller bruge Replagal, har adgang til/gives følgende uddannelsesmæssige pakke:

- HCP-guide til selvadministration af Replagal;
- Patient-/omsorgsgiver-/HCP-guide til selvadministration af Replagal;

HCP-guiden til selvadministration af Replagal skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Tjekliste til bestemmelse af patient egnethed før start på selvadministration af hjemmeinfusion.
 - Patient har fået et tilstrækkeligt antal på hinanden følgende veltolererede infusioner (ingen IRR'er) på klinikken.
 - Patient anses for at være medicinsk stabil.
 - Patient har en historik med overholdelse af infusionstidsplan.
 - Patient har accepteret at modtage Replagal hjemme.
 - Patienten og/eller omsorgsgiverer oplært i de tilknyttede risici, mulige komplikationer og kravet om at opretholde åben kommunikation med den behandlende læge, herunder nødkontakt detaljer.
 - Patienten og/eller omsorgsgiveren forekommer at besidde passende oplæring og er opmærksom på risiciene ved selvadministration.
 - Patientens hjem er sikkert (rent, hygiejnisk, opbevaringsområde til forsyninger, lægemidler og nødmedicin) og passende udstyret.
 - Hurtige og pålidelige kommunikationsforhold er etableret, hvis der skulle opstå problemer.
- HCP skal sikre, at der er behandlinger til rådighed som er tilgængelige til at afhjælpe eventuelle risici, der måtte opstå i et nødtilfælde og at patienten/omsorgsgiveren ved, hvordan de skal anvendes.
- Vigtigheden af, at patienten altid har en omsorgsgiver eller ansvarlig voksen i nærheden, som er i stand til at advare dig, den behandlende læge eller nødlægepleje, hvis det bliver nødvendigt.
- Give patienten/omsorgsgiveren detaljeret indlæring i, hvordan man identificerer og styrer IRR'er, overfølsomhedsreaktioner, medicinfejl og AE'er.
- Give patienten/omsorgsgiveren detaljeret oplæring i administrationsprocedurer for Replagal samt dosering og infusionsfrekvens, som skal nedskrives i infusionsdagbogen.
- Understrege behovet for, at patienten/omsorgsgiveren kommunikerer med dig, den behandlende læge, om eventuelle begivenheder under og efter infusionen og opdaterer infusionsdagbogen.

- Infusionsdagbogen skal bruges som et frem-og-tilbage-kommunikationsværktøj under hele forløbet af selvadministration af Replagal.

Patient-/omsorgsgiver- /HCP-guiden til selvadministration af Replagal skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Vigtigheden af, at patienten altid har en omsorgsgiver eller ansvarlig voksen i nærheden, som er i stand til at advare den behandlende læge eller nødlægepleje, hvis det bliver nødvendigt.
- En beskrivelse af den korrekte klargøring og administrationsteknik for Replagal, herunder korrekt aseptisk teknik.
- Vigtigheden af at overholde dosering og infusionsfrekvens, som ordineret af lægen.
- Enhver medicin, der er ordineret af din læge til præmedicinering eller behandling af IRR'er skal være tilgængelig i hjemmet. Det er vigtigt at følge alle instruktioner vedrørende præmedicinering eller behandling af alvorlige IRR'er.
- Oplysninger om tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner og anbefalede handlinger til styring af bivirkninger (ADR'er), når symptomer finder sted.
- Infusionsdagbogen skal tjene som en fortegnelse over de anbefalede Replagal-infusioner og facilitere regelmæssig monitorering af patientens helbredsstatus for at dokumentere eventuelle produktrelaterede IRR'er, herunder allergiske overfølsomhedsreaktioner før, under og efter infusionen og eventuelle medicineringsfejl.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON / 3,5 ML HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Replagal 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
agalsidase alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 3,5 mg agalsidase alfa

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Polysorbat 20
natriumchlorid
natriumhydroxid
vand til injektionsvæsker
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 x 3,5 ml pr. hætteglas koncentrat til infusionsvæske, opløsning
4 x 3,5 ml pr. hætteglas koncentrat til infusionsvæske, opløsning
10 x 3,5 ml pr. hætteglas koncentrat til infusionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/189/001

EU/1/01/189/002

EU/1/01/189/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**UDFORMNING MED HÆTTEGLAS 3,5 ML****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Replagal 1 mg/ml koncentrat, sterilt
agalsidase alfa
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3,5 ml

6. ANDET

Opbevares i køleskab

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Replagal 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning agalsidase alfa

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Replagal til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De får Replagal
3. Sådan får De Replagal
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof er agalsidase alfa (1 mg/ml). Agalsidase alfa er en form af det humane enzym α -galactosidase. Det fremstilles ved at tænde for genet for α -galaktosidase A i celler. Enzymet fjernes dernæst fra cellen og omdannes til et sterilt koncentrat til opløsning til infusion.

Replagal anvendes til behandling af voksne patienter samt børn og unge i alderen 7 år og opefter med en bekræftet diagnose på Fabrys sygdom. Det anvendes som langtidsvarende enzym-substitueringssterapi, når mængden af enzym i kroppen er lavere end normalt, således som det ses ved Fabrys sygdom.

Efter 6 måneders behandling reducerede Replagal signifikant patienternes smerter sammenlignet med smerterne hos patienter, der blev behandlet med placebo (uvirksomt stof). Replagal reducerede patienternes venstre hjertekammer sammenlignet med hjertekammeret hos placebobehandlede patienter. Disse resultater tyder på, at sygdommens symptomer mindskes, eller at sygdommen stabiliseres.

2. Det skal De vide, før De får Replagal

De må ikke få Replagal

- hvis De er allergisk over for agalsidase alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer angivet i punkt 6.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De får Replagal.

Hvis De bemærker nogen af nedenstående bivirkninger under eller efter en infusion, skal De straks give Deres læge besked:

- høj feber, kulderystelser, øget svedtendens, hurtig hjerterytme (puls)

- opkastning
- svimmelhed
- nældefeber
- hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals, hvilket kan give problemer med at synke eller trække vejret.

Deres læge kan afbryde infusionen midlertidigt (5-10 min), indtil symptomerne forsvinder, og dernæst genoptage infusionen.

Deres læge kan også behandle symptomerne med andre lægemidler (antihistaminer eller kortikosteroider). Som regel kan De stadig få Replagal, selvom disse symptomer indtræder.

Hvis der indtræder alvorlige allergiske (anafylaktiske) reaktioner, vil indgivelsen af Replagal straks blive standset, og lægen vil skulle iværksætte en passende behandling.

Hvis behandlingen med Replagal får Deres krop til at danne antistoffer, vil det ikke forhindre, at Replagal virker, og antistofferne kan forsvinde med tiden.

Hvis De har fremskreden nyresygdom, kan det være, at Replagal-behandlingen har en begrænset virkning på Deres nyrer. Tal med lægen eller apotekspersonalet, før De tager Replagal.

Børn

Der er kun begrænset erfaring med børn i alderen 0-6 år, og derfor kan der ikke anbefales nogen dosis for denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Replagal

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Fortæl det til lægen, hvis De tager medicin, der indeholder chloroquin, amiodaron, benoquin eller gentamicin. Der er en teoretisk risiko for nedsat agalsidase alfa-aktivitet.

Graviditet og amning

Meget begrænsede kliniske data om graviditeter, der er blevet eksponeret for Replagal, har ikke vist nogen bivirkninger på moderen og det nyfødte barn.

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De får dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

De kan føre motorkøretøj og betjene maskiner, medens De anvender Replagal.

Replagal indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 14,2 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,7 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Registrering

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det indgivne produkts navn og batchnummer tydeligt registreres af Deres læge eller sygeplejerske. Tal med Deres læge eller sygeplejerske, hvis De er i tvivl.

3. Sådan får De Replagal

Dette lægemiddel skal indgives af særligt uddannet personale, der også udregner den dosis, som De skal have. Replagal kan selvadministreres under stadigt tilsyn af lægen (af dig selv eller din omsorgsgiver) efter passende træning af den behandlende læge og/eller sygeplejerske. Selvadministration skal ske under tilstedeværelse af en ansvarlig voksen.

Den anbefalede dosis er en infusion af 0,2 mg/kg legemsvægt. Dette vil være ca. 14 mg eller 4 hætteglas (glasflasker) Replagal for et individ af normalstørrelse (70 kg).

Brug til børn og unge

For børn og unge i alderen 7-18 år anbefales en dosis på 0,2 mg/kg hver anden uge.

Børn og unge kan være mere tilbøjelige end voksne til at få en infusionsrelateret reaktion. Fortæl det til lægen, hvis De får bivirkninger under infusionen.

Indgivelsesmåde

Replagal skal fortyndes med 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid-infusionsvæske før anvendelse. Efter fortynding indgives Replagal i en vene. Det vil sædvanligvis være i armen.

Infusionen vil blive givet hver anden uge.

Hver gang De bliver behandlet, vil det tage 40 minutter at indgive Replagal i en vene. De vil blive behandlet under vejledning af en læge, som er specialiseret i behandling af Fabrys sygdom.

Dosis- og infusionshastigheden ved selvadministration, må ikke ændres uden den behandlende læges accept.

Hvis De har taget for meget Replagal

Kontakt lægen, hvis De tror, at De har taget for meget Replagal.

Hvis De har taget for lidt Replagal

Kontakt lægen, hvis De tror, at De har taget for lidt Replagal.

Hvis De har glemt at tage Replagal

Kontakt lægen, hvis De har glemt en infusion af Replagal.

Hvis De holder op med at tage Replagal

De må ikke holde op med at tage Replagal uden at tale med lægen. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis De får en alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaktion, vil Replagal-infusionen straks blive standset, og reaktionen skal behandles af lægen med det samme.

De fleste bivirkninger er lette til moderate. Flere end 1 ud af 10 behandlede personer (meget almindelig bivirkning) kan have en reaktion under eller efter en infusion med Replagal (infusionsrelateret reaktion). Disse bivirkninger inkluderer kuldegysninger, hovedpine, kvalme, feber, træthed, usikkerhed, åndedrætsbesvær, rysten, hoste og opkastning. Imidlertid kan nogle bivirkninger være alvorlige og nødvendiggøre behandling. Infusionsrelaterede reaktioner, der berører hjertet, herunder manglende blodtilførsel til hjertemusklen og hjertesvigt, kan opstå hos patienter med Fabrys sygdom, hvor hjertet er påvirket (hyppigheden er ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data). Lægen kan standse infusionen midlertidigt (5-10 min), indtil symptomerne er forsvundet, og så genoptage infusionen igen. Lægen kan også behandle symptomerne med andre lægemidler (antihistaminer eller kortikosteroider). De kan som oftest stadig kunne få Replagal, selvom De får disse symptomer.

Andre bivirkninger:

Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer:

- opsvulmet væv (f.eks. ben, arm)
- prikken eller følelsesløshed eller smerter i fingre eller tæer
- ringen for ørerne
- hjertebanken
- ondt i halsen
- mavesmerter, diarre
- udslæt
- rygsmerter eller smerter i arme/ben, muskelsmerter, ledsmerter
- brystmerter, forkølelsessymptomer, feber, kvalme

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer:

- ændret smagssans, forlænget søvn
- tåreflåd
- øget ringen for ørerne
- øget hjerterefrekvens (puls), problemer med hjerterytmen
- forhøjet blodtryk, for lavt blodtryk, ansigtsrødme
- hæshed eller følelse af tranghed i halsen, næseflåd
- maveubehag
- acne, rød eller kløende eller marmoreret hud, kraftig sveden
- muskel- og knogleubehag, hævede lemmer eller led
- overfølsomhed
- trykken for brystet, øget følelse af manglende energi, kuldefornemmelse eller varmfornemmelse, influenzalignende symptomer, ubehag

Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer:

- alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaktion
- unormal blinkerefleks
- øget hjerterefrekvens (puls)
- lavt iltniveau i blodet og klægt udflåd fra halsen
- ændret lugtesans
- væskeansamling under huden, der kan medføre hævede kropsdele; blondelignende misfarvning af huden, f.eks. på benet
- tyngdefornemmelse
- udslæt på injektionsstedet

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

De bivirkninger, der blev indberettet i forbindelse med brug hos børn, var generelt de samme som dem, der blev indberettet ved brug hos voksne. Infusionsrelaterede reaktioner (feber, åndedrætsbesvær, brystmerter) og forværrede smerter sås dog med større hyppighed.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Brug ikke Replagal, hvis De bemærker misfarvning eller tilstedeværelse af andre fremmede partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Replagal indeholder:

- Aktivt stof: agalsidase alfa. Hver ml Replagal indeholder 1 mg agalsidase alfa.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
polysorbat 20
natriumchlorid
natriumhydroxid
vand til injektionsvæsker

Replagal indeholder natrium. Se punkt 2.

Udseende og pakningsstørrelser

Replagal er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Lægemidlet leveres i hætteglas (glasflasker) indeholdende 3,5 mg/3,5 ml agalsidase alfa. Pakker kan indeholde 1,4 eller 10 hætteglas per karton. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +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
Tel/Tél: +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

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48223062447
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 hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse

Behandling med Replagal skal ske under supervision af en læge med erfaring i behandling af patienter med Fabrys sygdom eller andre arvelige metaboliske sygdomme.

Replagal indgives i en dosis på 0,2 mg/kg legemsvægt hver anden uge som en intravenøs infusion over 40 minutter.

1. Beregn den nødvendige dosis og antallet af hætteglas med Replagal.

2. Fortynd det totale volumen Replagal koncentrat, som er nødvendig i 100 ml 9 mg/ml natriumchloridinfusionsvæske (0,9% vægt/vol). Der skal udvises omhu med hensyn til at sikre steriliteten af den fremstillede opløsning, da Replagal ikke indeholder noget konserveringsmiddel eller bakteriestatisk middel. Der må iagttages aseptisk teknik. Efter fortynding bør opløsningen blandes blidt, men uden omrystning.
3. Opløsningen bør inspiceres visuelt for indhold af partikulært materiale og misfarvning forud for indgift.
4. Indgiv infusionsvæsken over en periode af 40 minutter ved anvendelse af en intravenøs slange med et integreret filter. Da der ikke er noget konserveringsmiddel i, anbefales det, at indgift påbegyndes så hurtigt som muligt. Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede opløsning er imidlertid demonstreret i 24 timer ved 25 °C.
5. Replagal må ikke infunderes samtidigt i samme intravenøse slange som andre lægemidler.
6. Kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.