

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Replagal, 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 1 mg alfaagalsidaasi*.

Üks 3,5 ml kontsentraadivial sisaldab 3,5 mg alfaagalsidaasi.

* alfaagalsidaas on geenitehnoloogia abil inimrakuliinis toodetud inimproteiin alfa galaktosidaas A.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 14,2 mg naatriumi ühes vialis.

Ravim sisaldab 0,836 mg polüsorbaat 20 ühes vialis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Replagal on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks patsientidel, kelle Fabry tõve diagnoos (alfa-galaktosidaas A vaegus) on kinnitust leidnud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Replagal'iga peab toimuma Fabry tõbe või muu päriliku ainevahetushaigusega patsientide ravimise kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

Replagal'i manustatakse annuses 0,2 mg/kg kehakaalu kohta üle nädala 40 minutit kestva intravenoosse tilkinfusiooni teel.

Erirühmad

Eakad patsiendid

Uuringuid üle 65-aastaste patsientide osas pole teostatud ning ohutust ja efektiivsust tõestatud, seetõttu ei saa praegu nende patsientide osas annustamise kohta soovitusi anda.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid teostatud.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustustega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Ulatuslik neerukahjustus (eGFR < 60 ml/min) võib piirata neerude reageerimist ensüümasendusravile. Andmed dialüüsi saavate või siiratud neeruga patsientide kohta on piiratud, annust kohandada ei soovitata.

Lapsed

Replagal'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...6 aastat ei ole veel kindlaks määratud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole veel tõestatud.

Kliinilistes uuringutes 7...18-aastaste lastega, kellele manustati Replagal'i 0,2 mg/kg iga kahe nädala järel, ootamatuid ohutuseprobleeme esile ei kerkinud (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Infusioonilahus manustada 40 minuti jooksul, kasutades intravenoosset infusioonisüsteemi koos integraalfiltriga.

Replagal'i ei tohi manustada koos teiste toimeainetega sama intravenoosse kanüüli kaudu.

Replagal'i kodust infusiooni ja vastutava täiskasvanu juuresolekul manustamist patsiendi poolt või manustamist patsiendi hooldaja poolt (enesele manustamine) võib kaaluda patsientide puhul, kes taluvad oma infusioone hästi. Patsiendi üleviimist kodusele infusioonile ja/või enesele manustamisele tohib teha pärast raviarsti hindamist ja soovitusi.

Enne iseendale manustamise alustamist peab raviarst ja/või meditsiiniõde tegema patsiendile ja/või hooldajale asjakohase koolituse. Koduse ravi ajal peab annus ja infusioonikiirus olema püsiv ja neid ei tohi muuta ilma tervishoiutöötaja järelevalveta. Raviarst peab enesele manustamist hoolikalt jälgima.

Koduse infusiooni / iseendale manustamise käigus kõrvaltoimete ilmnemisel peavad kõik patsiendid lõpetama infusiooni protsessi viivitamatult ja pöörduma tervishoiutöötaja poole. Järgmised infusioonid võidakse manustada tervishoiuasutuses.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Idiosünkraatilised infusiooniga seotud reaktsioonid

13,7%-l kliinilistes uuringutes Replagal'iga ravitud täiskasvanud patsientidest on esinenud idiosünkraatilisi infusiooniga seotud reaktsioone. Neljal 17-st (23,5%) kliinilistesse uuringutesse värvatud pediaatrilisest patsiendist vanuses ≥ 7 aastat tekkis 4,5 aastat kestnud ravi ajal vähemalt üks infusiooniga seotud reaktsioon (keskmine kestus ligikaudu 4 aastat). Kolmel 8 (37,5%) pediaatrilisest patsiendist vanuses < 7 aastat tekkis keskmiselt 4,2 aasta pikkuse vaatlusaja jooksul vähemalt üks infusiooniga seotud reaktsioon. Naistel oli infusiooniga seotud reaktsioonide protsent üldiselt oluliselt madalam kui meestel. Kõige sagedasemateks sümptomiteks on olnud külmavärinad, peavalu, iiveldus, palavik, õhetus ja väsimus. Tõsisemaid reaktsioone on kirjeldatud aeg-ajalt; kirjeldatud sümptomiteks on palavik, külmavärinad, tahhükardia, nõgestõbi, iiveldus/oksendamine, angioneurootiline ödeem kurgupitsitusega, sisisev hingamiskahin ja keele turse. Muud infusiooniga seotud reaktsioonid on

pearinglus ja hüperhidroos. Südamenähtude uurimisel selgus, et infusioonireaktsioonid võivad olla seotud hemodünaamilise stressiga, mis kutsub esile südame nähte patsientidel, kellel on südamenähtudena avaldunud Fabry tõbi.

Infusiooniga seotud reaktsioonid on üldiselt ilmnenu esimese 2...4 kuu jooksul pärast ravi alustamist Replagal'iga, kuigi neid on ilmnenu ka hiljem (pärast 1 aasta möödumist). Need toimed on aja jooksul vähenenu. Kui ilmnevad kerged või mõõdukad ägedad infusioonireaktsioonid, tuleb kohe sealt arstiabi ja tarvitusele võtta sobivad meetmed. Infusiooni võib ajutiselt katkestada (5...10 minutiks), kuni sümptomid vaibuvad, ja seejärel alustada infusiooni uuesti. Kerged ja mööduvad mõjud ei pruugi nõuda meditsiinilist ravi ega infusiooni lõpetamist. Lisaks võib eelnev peroraalne või intravenoosne ravi antihistamiinide ja/või kortikosteroididega 1 kuni 24 tundi enne infusiooni ära hoida hilisemaid reaktsioone neil juhtudel, mil on olnud vaja sümptomaatilist ravi.

Ülitundlikkusreaktsioonid

On esinenud ülitundlikkusreaktsioone. Kui ilmnevad rasked ülitundlikkus- või anafülaktilised reaktsioonid, tuleb Replagal'i manustamine kohe sealt lõpetada ja alustada sobivat ravi. Tuleb järgida kehtivaid meditsiinilisi esmaabi norme.

Proteiini vastased antikehad

Nagu kõigi farmatseutiliste proteiintoodete puhul, võivad patsientidel välja kujuneda proteiinivastased antikehad. Umbes 24% Replagal'iga ravitud meespatsientidel on täheldatud madala tiitriga IgG antikehade reaktsiooni. Piiratud andmete põhjal on leitud, et meessoost pediaatrilises populatsioonis on see protsent madalam (7%). Need IgG antikehad näisid ilmnevat umbes 3...12-kuulise ravi järgselt. Pärast 12- kuni 54-kuulist ravi olid 17% Replagal'iga ravitud patsientidest veel antikehade suhtes positiivsed, kuid IgG antikehade vähenemine aja jooksul 7%-l patsientidest näitab, et neil arenes välja immunoloogiline tolerantsus. Ülejäänud 76% olid antikehade suhtes negatiivsed. Alla 7 aasta vanustest pediaatrilistest patsientidest oli ühel 16-st meespatsiendist uuringu ajal IgG alfaagalsidaasivastaste antikehade test positiivne. Kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist sellel patsiendil ei leitud. Alla 7 aasta vanustest pediaatrilistest patsientidest oli 0/7-st meespatsiendist IgG alfaagalsidaasivastaste antikehade test positiivne. Kliinilistes uuringutes on väga vähestel patsientidel leitud positiivsust IgE antikehade suhtes, mis ei olnud seotud anafülaksiaga.

Neerukahjustusega patsiendid

Ulatuslike neerukahjustuste esinemine võib vähendada ensüümasendusravi mõju neerufunktsioonile, selle põhjuseks võivad olla fundamentaalsed, pöördumatult patoloogilised muutused. Sellistel juhtudel jääb neerufunktsiooni langus püsima haiguse loomulikule kulule iseloomuliku vahemikku.

Naatrium

Ravim sisaldab 14,2 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,7%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Polüsorbaat 20

Ravim sisaldab 0,836 mg polüsorbaat 20 ühes viaalis, mis vastab 0,22 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Replagal'i ei tohi manustada koos klorokiini, amiodarooni, benokiini või gentamütsiiniga, kuna need ained võivad pärssida rakusisest α -galaktosidaasi toimet.

Kuna alfa-galaktosidaas A on ise ensüüm, on tema puhul ravimite koostoime tsütokroom P450 vahendusel ebatõenäoline. Kliiniliste uuringute käigus manustati enamikule patsientidele samaaegselt

neuropaatilise valu ravimpreparaate (nt karbamasepiin, fenütoin ja gabapentiin) ilma mingi koostoime nähuta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Replagali kasutamise kohta rasedatel on andmed väga piiratud. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele või embrüo/loote arengule ravimiga kokkupuutel organogeneesi ajal (vt lõik 5.3). Ravimi määramisel rasedatele tuleb olla ettevaatlik.

Imetamine

Ei ole teada, kas Replagal eritub rinnapiima. Imetamise ajal tuleb ravimit kasutada ettevaatusega.

Fertiilsus

Rottide reproduktiivsuse uuringutes toimeid isasloomade fertiilsusele ei täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Replagal ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad täheldatud kõrvaltoimed on infusiooniga seonduvad reaktsioonid, mis ilmnevad 13,7%-l kliinilistes uuringutes Replagal'iga ravitud täiskasvanud patsientidest. Raskuselt oli enamik kõrvaltoimeid kerged kuni mõõdukad.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati kliiniliste uuringute käigus Replagal'iga ravitud 344 patsiendil, kellest 21 patsiendil oli lõppstaadiumis neeruhaigus, 30 pediatrilisel patsiendil (≤ 18 aasta vanuste) ja 98 olid naispatsiendid, ning turuletulekujärjsetes spontaansetes teadetes. Informatsioon on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse alusel (väga sage $\geq 1/10$; sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$; aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) sagedusega rühma liigitatud kõrvaltoimed tulenevad turuletulekujärjsetest spontaansetest teadetest. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Nähu esinemine üksiku patsiendi puhul on defineeritud aeg-ajalt esinevana, lähtudes ravitud patsientide arvust. Üht patsienti võis puudutada mitu kõrvaltoimet.

Alfaagalsidaasil on määratud kindlaks järgmised kõrvaltoimed:

Tabel 1				
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime			
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	perifeerne turse			
Närvisüsteemi häired	peavalu, pearinglus, neuralgia, värin, hüpesteesia, paresteesia	maitsehäire, liigunisuus	väärhaiste	
Silma kahjustused		suurenenud pisaravool	sarvkestarefleks i vähenemine	

Tabel 1				
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime			
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	tinnitus	süvenenud tinnitus		
Südame häired	südamepekslemine	tahhükardia, kodade virvendus	tahhüarütmia	müokardi isheemia, südamepuudulikkus, vatsakeste ekstrasüstolid
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon, hüpotensioon, õhetus		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	hingeldus, kõha, ninaneelupõletik, neelupõletik	düsfoonia, survetunne kõris, ninavoolus	hapnikuga küllastatuse vähenemine, ülemiste hingamisteede sekretsioon suurenenud	
Seedetrakti häired	oksendamine, iiveldus, alakõhuvalu, kõhulahtisus	ebameeldiv tunne kõhus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve	nõgestõbi, erüteem, kihelus, akne, hüperhidroos	angioödeem, võrkjas sinakus	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	artralgia, jäseme valu, lihasevalu, seljavalu	luu-lihaskonna vaevused, perifeersed tursed, liigeste turse	raskustunne	
Immuunsüsteemi häired		ülitundlikkus	anafülaktiline reaktsioon	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	valu rindkeres, külmavärinad, palavik, valu, asteenia, väsimus	ebamugavustunne rinnus, väsimus, kuumatunne, külmatunne, gripilaadsed sümptomid, ebamugavustunne, halb enesetunne	lööve süstekohas	

Vt ka lõik 4.4.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletulekujärgselt teatatud infusiooniga seotud reaktsioonide (vt ka lõik 4.4) hulka võivad kuuluda südamenähud, näiteks südame rütmihäired (kodade virvendus, ventrikulaarsed ekstrasüstolid, tahhüarütmia), müokardi isheemia ja südamepuudulikkus Fabry tõvega patsientidel, kellel see haigus haaras südame struktuure. Kõige sagedamad infusiooniga seotud reaktsioonid olid kerged ning need olid vappekülm, pürekia, õhetus, peavalu, iiveldus, düspnoe, treemor ja kihelus. Muud infusiooniga seotud sümptomid võivad olla ka pearinglus, hüperhidroos, hüpotensioon, kõha, oksendamine ja väsimus. On esinenud ülitundlikkust, sealhulgas anafülaksiat.

Lapsed

Pediaatrilises populatsioonis (lapsed ja noorukid) esinesid üldiselt samasugused kõrvaltoimed ravimile kui täiskasvanutel. Infusiooniga seotud reaktsioone (pürekia, düspnoe, valu rindkeres) ja valu ägenemist esines siiski sagedamini.

Teised erirühmad

Neeruhaigusega patsiendid

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel esinesid samad kõrvaltoimed kui patsientide üldpopulatsioonis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilises uuringutes kasutati annuseid kuni 0,4 mg/kg nädalas ja nende ohutusprofiil ei erinenud soovitatavast annusest 0,2 mg/kg iga kahe nädala järel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid, ATC-kood: A16AB03.

Toimemehhanism

Fabry tõbi on glükosfingolipiidi ladestumishäire, mille põhjustab lüsosomaalse ensüümi alfa-galaktosidaasi A puudulik tegevus, mille tulemuseks on selle ensüümi glükosfingolipiidsubstraadi globotriaosüülkeramiidi (Gb3 või GL-3 ehk keramiidtriheksosiid (CTH)) akumulatsioon. Alfaagalsidaas toimib Gb3 hüdroolüüsi katalüsaatorina, eraldades galaktoosi lõppjäagi molekulist. Ravi selle ensüümiga vähendab Gb3-e akumulatsiooni paljudes rakutüüpides, sealhulgas endoteeli ja parenhüümi rakkudes. Alfaagalsidaas on toodetud inimrakuliinis, toetamaks inimese glükosüleerumise profiili, mis võib mõjutada mannoos-6-fosfaatretseptorite adsorptsiooni sihtrakkude pinnale. 0,2 mg/kg annus (infundeeritakse 40 minuti jooksul) valiti registreerimiseks kliinilistes uuringutes eesmärgiga küllastada ajutiselt mannoos-6-fosfaatretseptorite võimet omastada alfaagalsidaasi maksas ning võimaldada ensüümi jagunemist teiste oluliste elundite kudedesse. Patsientide andmed näitavad, et farmakodünaamilise ravivastuse saavutamiseks on vajalik vähemalt 0,1 mg/kg.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Replagal'i ohutust ja efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud, topeltpimedas, platsebo-kontrollitud uuringus ja avatud jätku-uuringus kokku neljakümne Fabry tõvega patsiendi puhul kliiniliste ja biokeemiliste tõendite alusel. Patsiendid said Replagal'i soovitatava annuse 0,2 mg/kg. Kaksikümne viis patsienti lõpetasid esimese uuringu ja alustasid jätku-uuringuga. Pärast 6-kuulist ravi vähenes vastavalt *Brief Pain Inventory*'ga (kinnitatud valu mõõteskaala) mõõtmisele Replagal'iga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga oluliselt valu ($p = 0,021$). Seda seostati ravimi ja valuvaigistava ravimi kasutamise päevade arvu olulise vähenemisega kroonilise neuropaatilise valu korral. Edasistes uuringutes täheldati üle 7 aasta vanustel pediaatrilistel patsientidel valu pärast 9- ja 12-kuulist ravi

Replagal'iga, võrreldes ravieelse seisundiga. See valu vähenemine püsis 9 patsiendil 4-aastase ravi vältel Replagal'iga (7...18 aasta vanustel patsientidel).

Pärast 12...18-kuulist ravi Replagal'iga paranes elukvaliteet, mõõdetuna valideeritud instrumentidega.

Pärast 6-kuulist ravi stabiliseeris Replagal neerufunktsiooni võrreldes selle langusega platseeboga ravitud patsientide puhul. Neerubiopsia materjalid näitasid olulist suurenemist normaalsete glomeerulite ja olulist vähenemist mesangiaalsete laienditega glomeerulite osas patsientidel, keda raviti Replagal'iga, võrreldes patsientidega, kellele anti platseebot. Pärast 12...18-kuulist säilitusravi parandas Replagal neerufunktsiooni inuliinipõhise glomerulaarse filtratsiooni määraga mõõdetuna $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p = 0,030$). Pikemaajalise ravi (48...54 kuud) tulemusena stabiliseerus GFR normaalse algse GFR-ga (≥ 90 ml/min/1,73 m²) ja kerge kuni mõõduka neerude funktsioonihäirega (GFR 60 kuni < 90 ml/min/1,73 m²) meespatsientidel ja aeglustus neerude funktsiooni halvenemine ja progresseerumine neeruhaiguse lõppfaasini meessoost Fabry tõvega patsientidel, kellel oli raskem neerude funktsioonihäire (GFR 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m²).

Teises uuringus lõpetasid viisteist vasaku vatsakese hüpertroofiaga patsienti 6-kuulise platseebokontrollitud uuringu ja alustasid jätku-uuringut. Magnetresonantskuvamisega (MRI-ga) mõõdetuna oli kontrollitud uuringus Replagal'iga ravimise tulemuseks vasaku vatsakese massi vähenemine 11,5 g võrra, samas kui platseebot saanud patsientidel suurenes vasaku vatsakese mass 21,8 g võrra. Lisaks sellele tõi Replagal esimeses uuringus, kus osales 25 patsienti, pärast 12...18-kuulist säilitusravi kaasa tähelepanuväärse südamemassi vähenemise ($p < 0,001$). Replagal'i seostati ka paranenud müokardi kontraktiilsuse, QRS-kompleksi keskmise kestvuse vähenemise ja samaaegse vaheseinapaksuse vähenemisega sonokardiograafial. Kahel uuringus osalenud parema sääreblokaadiga patsiendil toimus pärast Replagal'iga ravimist nähtude taandumine. Edasistes avatud uuringutes tõendati ehkardiograafiaga vasaku vatsakese massi olulist vähenemist ravieelse seisundiga võrreldes mees- ja naissoost Fabry tõvega patsientidel 24...36-kuulise ravi tulemusena Replagal'iga. Vasaku vatsakese massi olulist vähenemist jälgiti ehkardiograafiaga nii mees- kui ka naissoost Fabry tõvega patsientidel. 24...36-kuulise Replagal'iga ravi seostati sümptomite märgatava paranemisega, mida mõõdeti ravieelse raske südamepuudulikkuse või stenokardia sümptomitega Fabry tõvega patsientidel NYHA ja CCS järgi.

Võrreldes platseeboga vähendas Replagal'iga ravimine ka Gb3 akumulatsioonist. Pärast esimest 6 ravikuud täheldati plasmas, uriinisademes, maksa-, neerude- ja südamebiopsia materjalides umbes 20...50% keskmist vähenemist. Pärast 12...18-kuulist ravi täheldati umbes 50...80% vähenemist plasmas ja uriinisademes. Metaboolseid toimeid seostati ka kliiniliselt olulise kaaluübe, suurenenud higistamise ja energiakasvuga. Kooskõlas Replagal'i kliiniliste toimetega vähendas ensüümiga ravimine Gb3 akumulatsiooni paljudes rakutüüpides, sealhulgas neeru glomerulaarsetes ja tubulaarsetes epiteelrakkudes, neeru kapillaari endoteliaalsetes rakkudes (südamelihase ja naha kapillaari endoteliaalseid rakke ei uuritud) ja kardiomiotsüütides. Meessoost pediaatrilistel Fabry tõvega patsientidel vähenes plasma Gb3 pärast 6-kuulist ravi Replagal'iga 0,2 mg/kg 40...50% ja see vähenemine püsis 11 patsiendil pärast kokku 4 aastat kestnud ravi.

Replagal'i infundeerimist kodus võib kaaluda patsientide puhul, kes taluvad infusioone hästi.

Lapsed

Meessoost pediaatrilistel Fabry ≥ 7 aasta vanuste tõvega patsientidel võib haiguse levimine neerudes avalduda kõigepealt hüperfiltratsioonina. Nende hüpernormaalsed arvutusliku glomerulaarse filtratsiooni kiirused (eGFR) vähenesid 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist Replagal'iga. Pärast üheaastast ravi alfaagalsidaasiga 0,2 mg/kg iga üle nädala vähenesid ebanormaalselt kõrged eGFR-id selles alamrühmas tasemelt $143,4 \pm 6,8$ tasemele $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² ning need eGFR-id stabiliseerusid normaalses vahemikus 4-aastase ravi vältel Replagaliga 0,2 mg/kg, samuti nagu hüperfiltratsioonita patsientide eGFR-id.

Pediaatrilistel meespatsientidel > 7 aasta vanuste oli südame löögisageduse varieeruvus ravi algul ebanormaalne, kuid paranes 15 poisil pärast 6-kuulist ravi Replagaliga ning püsis 6,5-aastase ravi

vältel Replagaliga 0,2 mg/kg avatud pikaajalises jätku-uuringus, milles osales 9 poisil. 9 poisil, kellel oli ravi algul vasaku vatsakese mass pikkuse^{2,7} suhtes indekseerituna (LVMI) normaalses vahemikus > 7 aasta vanuste laste kohta (poistel $< 39 \text{ g/m}^{2,7}$), jäi LVMI kogu 6,5 aastat kestnud ravi jooksul stabiilseks, püsid esialgsel vasaku vatsakese hüpertroofia (LVH) piiri. Teises uuringus 14 patsiendiga vanuses ≥ 7 aastat olid tulemused südame löögisageduse varieerumise osas kooskõlas varasemate leidudega. Selles uuringus oli ainult ühel patsiendil ravi algul LVH ning see püsis aja jooksul stabiilne.

0...7 aasta vanuste patsientide kohta võib järeldada, et piiratud andmete põhjal ei ole erilisi ohutusküsimusi ilmnenud.

Uuring patsientidel, kellel beetaagalsidaas vahetati Replagali (alfaagalsidaas) vastu

Avatud, kontrollrühmata uuringus raviti kuni 30 kuu vältel 100 patsienti [varem ravimata ($n = 29$) või varem beetaagalsidaasiga ravitud ja vahetatud Replagali vastu ($n = 71$)]. Analüüsi tulemuste kohaselt esines tõsiseid kõrvaltoimeid 39,4% patsientidest, kellel oli beetaagalsidaas Replagali vastu vahetatud, võrreldes 31,0%-ga uuringusse kaasamisel varem ravimata patsientidest. Patsientidel, kellel beetaagalsidaas vahetati Replagali vastu, oli ohutusprofiil sarnane teiste kliiniliste kogemuste käigus täheldatuga. Infusiooniga seotud reaktsioone esines 9 varem ravimata patsiendil (31,0%) võrreldes 27 patsiendiga ravi vahetanute rühmas (38,0%).

Erinevate annustamisskeemidega uuring

Avatud randomiseeritud uuringus ei olnud vasaku vatsakese massi indeksi (LVMI) ega muude tulemusnäitajate (südame funktsionaalne staatus, neerufunktsioon ja farmakodünaamiline aktiivsus) keskmistes muutustes ravieelse tasemega võrreldes statistiliselt olulisi erinevusi täiskasvanud patsientide rühmal, keda raviti 52 nädalat 0,2 mg/kg intravenoosselt iga üle nädala ($n = 20$), võrreldes rühmaga, keda raviti 0,2 mg/kg kord nädalas ($n = 19$). LVMI püsis mõlemas ravirühmas uuringu raviperioodil stabiilne. Tõsiste kõrvaltoimete üldine esinemissagedus ravirühmades ei näidanud raviskeemi selget mõju tõsiste kõrvaltoimete profiilile kummaski ravirühmas. Tõsiste kõrvaltoimete üldine esinemissagedus ravirühmades ei näidanud raviskeemi selget mõju eri ravirühmade tõsiste kõrvaltoimete profiilile.

Immuunogeensus

Alfaagalsidaasi antikehade seost kliiniliselt olulise mõjudega ohutusele (nt infusioonireaktsioonidele) või efektiivsusele pole tuvastatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üksikannused vahemikus 0,007...0,2 mg ensüümi kehakaalu kg kohta manustati täiskasvanud meespatsientidele 20...40-minutiliste intravenoossete infusioonidena, samas kui naispatsiendid said 0,2 mg ensüümi kehakaalu kg kohta 40-minutilise infusioonina. Ensüümi annus farmakokineetilisi omadusi praktiliselt ei mõjutanud. Pärast 0,2 mg/kg intravenoosset üksikannust oli alfaagalsidaasil bifaasiline jaotumise ja eliminatsiooni profiil. Farmakokineetilised parameetrid mees- ja naispatsientide vahel oluliselt ei erinenud. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli meestel 108 ± 17 minutit võrreldes 89 ± 28 minutiga naistel ning jaotumise maht oli mõlemal sugupoolel umbes 17% kehakaalust. Kehakaalule normaliseeritud kliirens oli meestel ja naistel vastavalt 2,66 ja 2,10 ml/min/kg. Alfaagalsidaasi farmakokineetiliste omaduste sarnasuse alusel nii meestel kui naistel eeldatakse ka peamistesse kudedesse ja organitesse jaotumise sarnasust mees- ja naispatsientidel.

Kuuekuulise Replagal'iga ravi järgselt ilmnis 12-l meespatsiendil 28-st muutunud farmakokineetika, sealhulgas ilmnis kliirensi kasv. Neid muudatusi seostati madala tiitriga antikehade arenemisega alfaagalsidaasi vastu, kuid mingeid kliiniliselt olulisi mõjusid ohutusele või efektiivsusele uuritud patsientide puhul ei täheldatud.

Fabry tõvega meeste annustamiselsete ja -järgsete maksabiopsiate alusel on koe poolväärtusajaks hinnatud enam kui 24 tundi ja ensüümi hepaatiliseks adsorptsiooniks 10% manustatud annusest.

Alfaagalsidaas on proteiin. Eelduste kohaselt see ei seo proteiine. Eeldatakse, et selle metaboolne degratsioon järgib teiste proteiinide juhteteed, s.t peptiidhüdrolüüsi. Alfaagalsidaasi ja ravimite vahelised koostoimed ei ole tõenäolised.

Neerukahjustus

Alfaagalsidaasi renaalset eritumist peetakse väheoluliseks kliirensi juhteteeks, kuna kahjustatud neerufunktsioon ei muuda farmakokineetilisi parameetreid.

Maksakahjustus

Kuna eeldatakse, et metabolism toimub peptiidi hüdrolüüsi teel, ei mõjusta kahjustunud maksafunktsioon eeldatavasti kliiniliselt olulisel määral alfaagalsidaasi farmakokineetikat.

Lapsed

7...18-aastastel lastel toimus annuses 0,2 mg/kg manustatud Replagal'i kliirens vereringest kiiremini kui täiskasvanutel. Replagal'i keskmine kliirens oli 7...11-aastastel lastel, 12...18-aastastel noorukitel ja täiskasvanutel vastavalt 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg ja 2,3 ml/min/kg. Farmakodünaamilised andmed näitavad, et Replagal'i annuse 0,2 mg/kg korral olid plasma Gb3 vähenemised noorukitel ja lastel enam-vähem võrdsed (vt lõik 5.1).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Genotoksilist ja kartsinogeenset potentsiaali ei eeldata. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud emastel rottidel ja küülikutel ei ole näidanud mingit mõju rasedusele või loote arengule. Uuringuid sünnituse või peri-/postnataalse arengu kohta pole läbi viidud. Pole teada, kas Replagal läbib platsentaarbarjääri.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdiveisinikfosfaatmonohüdraat (E339)
Polüsorbaat 20 (E432)
Naatriumkloriid
Naatriumhüdroksiid (E524)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on demonstreeritud 24 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Mikrobioloogilisest aspektist lähtudes tuleks ravim kohe ära kasutada. Kui seda kohe ei kasutata, vastutab säilitusaegade ja kasutamiseelsete tingimuste eest kasutaja ning need ei tohi üldjuhul ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, kui lahjendamine ei ole toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C –8 °C).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3,5 ml infusioonilahuse kontsentrati 5 ml viaalis (1. tüüpi klaas) fluorovaiguga kaetud butüülkummi korgiga ning alumiiniumsulguri, mis on ühendatud äratõmmatava kaanega. Pakendi suurus 1, 4 või 10 viaali karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

- Arvutage välja annus ja vajaminevate Replagal'i viaalide arv.
- Kõiki annuse muudatusi tohib teha üksnes raviarsti juhendamisel.
- Lahjendage kogu vajaminev Replagal'i kontsentrati kogus 100 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses. Tuleb olla hoolikas, kindlustamaks valmistatava lahuse steriilsust, kuna Replagal ei sisalda konservante ega bakteriostaatikume; järgida tuleb aseptilisi töövõtteid. Lahjendatud lahust tuleb ettevaatlikult segada, mitte aga loksutada.
- Kuna konservante pole, on soovitatav alustada manustamist niipea kui võimalik (vt lõik 6.3).
- Enne manustamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida osakeste ja värvimuutuse suhtes.
- Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/189/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03. august 2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. juuli 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL
VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE
TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Biooloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab riikliku pädeva asutusega kokku leppima Replagal'i enesele manustamisel kasutamise õppematerjalide sisu ja vormi osas, sealhulgas kommunikatsioonimeedia, jaotusviiside ja programmi kõigi muude aspektide osas.

Replagal'i kasutamise õppematerjalide eesmärk on juhiste andmine, kuidas hallata infusiooniga seotud reaktsioonide ja ravimi riske enesele manustamise/kodus tehtavate infusioonide tõttu.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Replagal'i müüakse, saavad kõik tervishoiutöötajad ja patsiendid/hooldajad, kes eeldatavasti Replagal'i välja kirjutavad, väljastavad või kasutavad, teabepaketi või sellele juurdepääsu, mis sisaldab järgmist:

- tervishoiuteenuse pakkuja juhised Replagal'i enesele manustamiseks;
- patsiendi/hooldaja/tervishoiuteenuse pakkuja juhised Replagal'i enesele manustamiseks;

Tervishoiuteenuse pakkuja juhised Replagal'i enesele manustamiseks peavad sisaldama järgmisi võtmelemente:

- Kontroll-loend patsiendi sobivuse määramiseks enne koduse infusiooni enesele manustamise alustamist.
 - Patsiendil on olnud kliinikus piisav arv järjestikuseid hästi talutud infusioone (ilma infusiooniga seotud reaktsioonideta).
 - Patsienti peetakse meditsiiniliselt stabiilseks.
 - Patsient on varem infusioonide ajakavast kinni pidanud.
 - Patsient on nõustunud saama Replagal'i kodus.
 - Patsient ja/või hooldaja on saanud koolitust seotud riskide, võimalike tüsistuste ja vajaduse kohta hoida raviarstiga avatud suhtlust, sealhulgas erakorralised kontaktandmed.
 - Patsient ja/või hooldaja tundub piisavalt väljaõppinud ja teadlik enesele manustamise riskidest.
 - Patsiendi kodu on ohutu (puhas, hügieeniline, tarvikute, ravimi ja erakorraliste ravimite hoidmise koht) ja piisavalt varustatud.
 - Olemas on kiired ja usaldusväärsed kommunikatsioonimeetmed probleemide tekkimise puhuks.
- Tervishoiuteenuse pakkuja peab tagama, et riskide vähendamiseks erakorralise olukorra tekkimisel kirjutatakse välja ja on vajaduse korral saadaval ravimid ja patsient/hooldaja teab, kuidas neid kasutada.
- On tähtis, et patsiendil oleks alati juures hooldaja või vastutusvõimeline täiskasvanu, kes saab vajaduse korral alarmeerida teid kui raviarsti või kiirabi.
- Patsient/hooldaja peavad saama üksikasjaliku väljaõppe, kuidas tuvastada infusiooniga seotud reaktsioone, ülitundlikkusreaktsioone, ravimi annustamise vigu ja kõrvaltoimeid ning neid ravida.
- Patsient/hooldaja peavad saama üksikasjaliku väljaõppe Replagal'i manustamise protseduuride, samuti annuse ja infusioonikiiruse kohta, mis tuleb märkida infusioonipäevikusse.
- Patsiendile/hooldajale tuleb rõhutada vajadust teile kui raviarstile teatada kõigist sündmustest infusiooni ajal ja pärast seda ning täita infusioonipäevikut.
- Infusioonipäevikut tuleb kasutada mõlemasuunalise kommunikatsioonivahendina kogu Replagal'i enesele manustamise kuuri jooksul.

Patsiendi/hooldaja/tervishoiuteenuse pakkuja juhised Replagal'i enesele manustamiseks peavad sisaldama järgmisi võtmelemente:

- On tähtis, et patsiendil oleks alati juures hooldaja või vastutusvõimeline täiskasvanu, kes saab vajaduse korral alarmeerida raviarsti või kiirabi.
- Kirjeldus Replagal'i õige ettevalmistamise ja manustamistehnika, sealhulgas õige aseptilise tehnika, kohta.
- Tähtis on kinni pidada arsti poolt määratud annusest ja infusiooniirusest.
- Kõik ravimid, mille teie arst on välja kirjutanud premedikatsiooniks või infusiooniga seotud reaktsioonide raviks, peavad olema kodus kättesaadavad. Tähtis on järgida kõiki juhiseid seoses premedikatsiooni ja raskete infusiooniga seotud reaktsioonide raviga.
- Olemas peab olema teave infusiooniga seotud reaktsioonidega seotud nähtude ja sümptomite kohta ja soovitatavate tegevuste kohta kõrvaltoimete raviks sümptomite esinemisel.
- Infusioonipäevikusse peab märkima soovitatud Replagal'i infusioonid ja see peab soodustama patsiendi tervises seisundi regulaarset jälgimist, dokumenteerides kõik ravimi infusiooniga seotud reaktsioonid, sealhulgas allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, enne infusiooni, selle ajal ja pärast seda ning kõik ravimi annustamise vead.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND / 3,5 ML VIAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Replagal 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
alfaagalsidaas

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks vial sisaldab 3,5 mg alfaagalsidaasi.

3. ABIAINED

Naatriumdiveinikfosfaatmonohüdraat (E339), polüsorbaat 20 (E432), naatriumkloriid,
naatriumhüdroksiid (E524), süstevesi.
Lisateavet leiate infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 x 3,5 ml infusioonilahuse kontsentraati viaali kohta
4 x 3,5 ml infusioonilahuse kontsentraati viaali
10 x 3,5 ml infusioonilahuse kontsentraati viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/189/001 1 viaal
EU/1/01/189/002 4 viaali
EU/1/01/189/003 10 viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Replagal

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL 3,5 ML ESITUSVIIS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Replagal 1 mg/ml steriilne kontsentraat
alfaagalsidaas
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3,5 ml

6. MUU

Hoida külmkapis.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Replagal 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat alfaagalsidaas

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Replagal ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Replagal'i kasutamist
3. Kuidas Replagal'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Replagal'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Replagal ja milleks seda kasutatakse

Replagal'is on toimeaineks alfaagalsidaas (1 mg/ml). Alfaagalsidaas on inimese süümi alfa-galaktosidaasi vorm. Seda toodetakse α -galaktosidaasi A geeni aktiveerimise teel rakkudes. Seejärel eemaldatakse ensüüm rakkudest ja sellest valmistatakse steriilne infusioonilahuse kontsentraat.

Replagal'i kasutatakse Fabry tõve kinnitatud diagnoosiga täiskasvanud patsientide, samuti 7-aastaste ja vanemate laste ning noorukite ravimiseks. Seda kasutatakse pikaajaliseks ensüümasendusraviks, kui ensüümitase organismis puudub või on normaalsest madalam, nagu Fabry tõve puhul.

Pärast 6-kuulist ravi vähendas Replagal patsientidel oluliselt valu võrreldes platseeboga (toimeta ravim) ravitud patsientidega. Replagal vähendas ravitavatel patsientidel vasaku vatsakese massi võrreldes platseeboga ravitavate patsientidega. Need tulemused näitavad haigussümptomite vähenemist või haiguse stabiliseerumist.

2. Mida on vaja teada enne Replagal'i kasutamist

Replagal'i ei tohi kasutada

- kui olete alfaagalsidaasi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Replagal'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui märkate infusiooni ajal või pärast seda mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest kohe arstile:

- kõrge palavik, külmavärinad, higistamine, pulsi kiirenemine;
- oksendamine;
- pearinglus;
- nõgestõbi;

- käe- või jalalabade, pahklupiirkonna, nõi, huulte, suu või kõri turse, mis võib raskendada neelamist või hingamist.

Teie arst võib infusiooni ajutiselt (5...10 min) katkestada, kuni sümptomid kaovad, ning seejärel alustada infusiooni uuesti.

Samuti võib teie arst ravida neid sümptomeid teiste ravimitega (antihistamiinide või kortikosteroididega). Isegi kui need sümptomid tekivad, võidakse teile enamikul juhtudel siiski Replagal'i anda.

Kui tekib raske allergiline (anafülaktiline) reaktsioon, katkestatakse kohe Replagal'i manustamine ja teie arst peab alustama sobivat ravi.

Kui ravi tõttu Replagal'iga hakkab teie organism tootma antikehasid, ei takista see Replagal'il toimimast ja aja jooksul võivad antikehad kaduda.

Kui teil on kaugelearenenud neeruhaigus, võib Replagal'i ravi toime teie neerudele olla piiratud. Enne Replagal'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Lapsed

Kasutamise kohta 0...6 aasta vanustel lastel on vähe kogemusi ja seetõttu ei ole sellele vanuserühmale võimalik annustamise kohta soovitusi anda.

Muud ravimid ja Replagal

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile, kui te kasutate ravimeid, mis sisaldavad klorokviini, amidarooni, monobensooni või gentamüsiini. Alfaagalsidaasi aktiivsus võib teoreetiliselt väheneda.

Rasedus ja imetamine

Väga piiratud arvu rasedate kohta saadud kliinilised andmed ei näita Replagal'i kahjulikku toimet ema ja vastsündinu tervisele.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te võite Replagal'iga ravimise ajal juhtida autot ja kasutada masinaid.

Replagal sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 14,2 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 0,7%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Replagal sisaldab polüsorbaat 20

Ravim sisaldab 0,836 mg polüsorbaat 20 ühes viaalis, mis vastab 0,22 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb tervisjoiutöötajal manustatud ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida. Kui teil tekib küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

3. Kuidas Replagal'i kasutada

Seda ravimit võib kasutada ja ravi jälgida nõuetekohase väljaõppega personal, kes arvutab ka teile manustatava annuse suuruse. Arsti järelevalve alla jäädes võib Replagal'i iseendale manustada (iseenda või hooldaja poolt) pärast raviarstilt ja/või meditsiiniõelt asjakohase koolituse saamist. Enesele manustamine peab toimuma vastutava täiskasvanu järelevalve all.

Soovitav annus on 0,2 mg infusioon teie kehakaalu iga kilogrammi kohta. See on umbes 14 mg või 4 viaali (klaaspudelit) Replagal'i keskmise kehaehitusega (70 kg) inimesele.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel vanuses 7...18 aastat võib kasutada annust 0,2 mg/kg iga üle nädala.

Lastel ja noorukitel võivad tekkida infusiooniga seotud reaktsioonid tõenäolisemalt kui täiskasvanutel. Õelge oma arstile, kui teil tekib infusiooni ajal kõrvaltoimeid.

Manustamisviis

Enne kasutamist tuleb Replagal lahustada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuses. Pärast lahustamist manustatakse Replagal veeni. Tavaliselt on selleks käeveen.

Ravimit infundeeritakse iga kahe nädala tagant.

Iga kord, kui teile ravimit manustatakse, võtab Replagal'i manustamine teie veeni aega 40 minutit. Teie ravimist jälgib arst, kes on spetsialiseerunud Fabry tõve ravimisele.

Iseendale manustamise korral ei tohi infusiooni annust ja kiirust muuta ilma raviarsti nõusolekuta.

Kui te kasutate Replagal'i rohkem, kui ette nähtud

Kui arvate, et kasutasite Replagal'i rohkem kui peate, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te kasutate Replagal'i vähem, kui ette nähtud

Kui arvate, et kasutasite Replagal'i vähem kui peate, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Replagal'i võtta

Kui olete Replagal'i annuse vahele jätnud, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te lõpetate Replagal'i võtmise

Ärge lõpetage Replagal'i kasutamist ilma oma arstiga ühendust võtmata. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib raske allergiline (anafülaksiaalne) reaktsioon, katkestatakse kohe Replagal'i manustamine ja arst peab alustama sobivat ravi.

Enamik kõrvaltoimetest on kerged kuni mõõdukad. Enam kui 1-l patsiendil 10-st (esinemissagedus „väga sage“) võib esineda reaktsioon Replagal'i infusiooni ajal või pärast seda (infusiooniga seotud reaktsioon). Nendeks toimeteks on külmatus, peavalu, iiveldus, palavik, väsimustunne, tasakaalutus, hingamisraskused, vappumine, köha ja oksendamine. Siiski võivad mõned kõrvaltoimed olla tõsised ja vajada ravi. Fabry tõvega patsientidel, kelle haigus hõlmab ka südame struktuure, võivad tekkida südant hõlmavad infusiooniga seotud reaktsioonid, sealhulgas südamelihase isheemia ja südamepuudulikkus (esinemissagedus „teadmata“ (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)). Teie arst võib infusiooni ajutiseks (5...10 min) katkestada kuni sümptomite kadumiseni ja seejärel infusiooni uuesti alustada. Teie arst võib ka ravida neid sümptomeid muude ravimitega (antihistamiinsed ained või kortikosteroidid). Enamasti võib teile nende sümptomite tekkimisel siiski Replagal'i manustada.

Muude kõrvaltoimete loetelu:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kudede turse (nt käte, jalgade);
- sõrmede või varvaste kipitustunne või tuimus või valu;
- kõrvade kumiseamine;
- südamepekslemine;
- kurguvalu;
- kõhuvalu, kõhulahtisus;
- lööve;
- selja- või jäsemevalu, lihasevalu, liigesevalu;
- valu rinnakus, külmetussümptomid, palavik, haiglane enesetunne.

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- toidu maitse muutus, pikem uni;
- pisaravool silmadest;
- kõrvades kumiseamise suurenemine;
- pulsi kiirenemine, südamerütmihäired;
- vererõhu tõus, vererõhu langus, näo õhetamine (punetus);
- kähisev hääl või pitsitustunne kurgus, ninasekreet;
- ebamugavustunne kõhus;
- akne, naha punetus, sügelemine või laiguline punetus, rohke higistamine;
- ebamugavustunne lihastes ja luudes, jäsemete või liigeste turse;
- ülitundlikkus;
- pitsitustunne rinnus, suurenenud jõuetus, külma- või kuumatunne, gripilaadsed sümptomid, ebamugavustunne.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- raske allergiline (anafülaksia-tüüpi) reaktsioon;
- ebanormaalne valgusrefleks;
- suurenenud pulsisagedus;
- hapnikuga küllastatuse vähenemine ja kleepuv kurgusekreet;
- muutunud lõhnataju;
- vedeliku kogunemine naha alla võib põhjustada kehaosade turset, naha võrkjas sinikus nt jalgal;
- raskustunne;
- lööve süstekohal.

Lapsed ja noorukid

Lastel esinenud kõrvaltoimed olid üldjuhul sarnased täiskasvanutel esinenutega. Infusiooniga seotud reaktsioone (palavik, hingamisraskused, valu rindkeres) ja valu tugevnemist esines siiski sagedamini.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Replagal'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Ärge kasutage Replagal'i, kui täheldate selles värvimuutusi või võõrosakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Replagal sisaldab

- Toimeaine on alfaagalsidaas. 1 ml Replagal'i sisaldab 1 mg alfaagalsidaasi.
- Teised koostisosad on naatriumdiveinikfosfaatmonohüdraat (E339), polüsorbaat 20 (E432), naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid (E524), süstevesi. Vt lõik 2, „Replagal sisaldab naatriumi“ ja „Replagal sisaldab polüsorbaat 20“.

Kuidas Replagal välja näeb ja pakendi sisu

Replagal on infusioonilahuse kontsentraat. Ravim on saadaval viaalides, mis sisaldavad 3,5 mg/3,5 ml alfaagalsidaasi. Saadaval on pakendid, milles on 1, 4 või 10 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Nederland

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

Eesti

Takeda Pharma OÜ
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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kasutus-, käsitlemis- ja kõrvaldamisjuhend

Ravi Replagal'iga peab toimuma Fabry tõbe või muu päriliku ainevahetushaigusega patsientide ravimise kogemusega arsti järelevalve all.

Replagal'i manustatakse annuses 0,2 mg/kg kehakaalu kohta üle nädala 40 minutit kestva intravenoosse tilkinfusiooni teel.

1. Arvutage välja annus ja vajaminevate Replagal'i viaalide arv.
2. Lahjendage kogu vajaminev Replagal'i kontsentradi kogus 100 ml 9 mg/ml naatriumkloriidi infusioonilahuses (0,9% kaal mahu kohta). Tuleb olla hoolikas, kindlustamaks valmistatava lahuse steriilsust, kuna Replagal ei sisalda konservante ega bakteriostaatikume; järgida tuleb aseptilisi töövõtteid. Lahjendatud lahust tuleb ettevaatlikult segada, mitte aga loksutada.
3. Enne manustamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida osakeste ja värvimuutuste suhtes.
4. Manustage infusioonilahust 40 minuti jooksul, kasutades intravenoosset infusioonisüsteemi koos integraalfiltriga. Kuna konservante pole, on soovitatav alustada manustamist niipea kui võimalik. Lahjendatud lahus on siiski näidanud keemilist ja füüsikalist stabiilsust 24 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.
5. Ärge manustage Replagal'i koos teiste toimeainetega sama intravenoosse kanüüli kaudu.
6. Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.