

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Replagal 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 1 mg agalzidaze alfa*.

Jedna bočica s 3,5 ml koncentrata sadrži 3,5 mg agalzidaze alfa.

*agalzidaza alfa ljudski je protein α -galaktozidaza A proizveden genetičkim inženjerstvom na ljudskoj staničnoj liniji.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 14,2 mg natrija po bočici.

Ovaj lijek sadrži 0,836 mg polisorbata 20 po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Replagal se primjenjuje u dugotrajnoj enzimskoj nadomjesnoj terapiji kod bolesnika s dokazanom dijagnozom Fabryjeve bolesti (deficijencija enzima α -galaktozidaze A).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Replagal mora nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s Fabryjevom bolešću ili drugim nasljednim metaboličkim bolestima.

Doziranje

Replagal se primjenjuje u dozi od 0,2 mg/kg tjelesne težine svaki drugi tjedan intravenskom infuzijom tijekom 40 minuta.

Posebne populacije

Starije osobe

Ispitivanja u bolesnika starijih od 65 godina nisu provedena i trenutno se ne može preporučiti ni jedan režim doziranja za te bolesnike jer još nije utvrđena sigurnost i djelotvornost.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika koji imaju oštećenje funkcije bubrega.

Opsežno oštećenje bubrega (eGFR <60 ml/min) može ograničiti odgovor bubrega na enzimsku nadomjesnu terapiju. Ograničeni podaci dostupni su kod bolesnika na dijalizi ili nakon transplantacije bubrega; nije preporučena prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Replagal u djece u dobi od 0 do 6 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

U kliničkim ispitivanjima djece (7 - 18 godina) koja su primala Replagal 0,2 mg/kg svaki drugi tjedan nisu se pojavila neočekivana sigurnosna pitanja (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

Infuzijsku otopinu primijenite u razdoblju od 40 minuta pomoću intravenske linije s ugrađenim filterom.

Nemojte davati infuziju lijeka Replagal istodobno s drugim lijekovima u istoj intravenskoj liniji.

U bolesnika koji dobro podnose svoje infuzije, može se razmotriti primjena infuzije lijeka Replagal kod kuće te samostalna primjena na način da bolesnik primjenjuje infuziju u prisutnosti odgovorne odrasle osobe ili da ju primjenjuje bolesnikov njegovatelj. Odluku da se bolesnika prebaci na primjenu infuzije kod kuće i/ili samostalnu primjenu, potrebno je donijeti na temelju procjene i preporuke nadležnog liječnika.

Nadležni liječnik i/ili medicinska sestra moraju bolesniku i/ili njegovatelju pružiti odgovarajuću obuku prije početka samostalne primjene. Doza i brzina infuzija koje se primjenjuju kod kuće moraju biti konstantne te se ne smiju mijenjati bez nadzora zdravstvenog radnika. Nadležni liječnik mora pomno pratiti samostalnu primjenu.

Svi bolesnici u kojih se tijekom kućne infuzije/samostalne primjene pojave štetni događaji, moraju odmah zaustaviti postupak infuzije i zatražiti pomoć zdravstvenog radnika. Daljnje infuzije će se možda morati primjenjivati u kliničkom okruženju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Idiosinkrazijske reakcije povezane s infuzijom

U 13,7 % odraslih bolesnika koji su liječeni lijekom Replagal u sklopu kliničkih ispitivanja uočene su idiosinkrazijske reakcije povezane s infuzijom. Kod 4 od 17 (23,5 %) pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 i više godina uključenih u klinička ispitivanja uočena je barem jedna reakcija povezana s infuzijom tijekom razdoblja od 4,5 godina liječenja (srednje vrijeme trajanja otprilike 4 godine). Kod 3 od 8 (37,5 %) pedijatrijskih bolesnika mlađih od 7 godina uočena je barem jedna reakcija povezana s infuzijom tijekom srednjeg vremena promatranja od 4,2 godine. Najčešći simptomi bili su tresavica, glavobolja, mučnina, pireksija, crvenilo uz osjećaj vrućine i umor. Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom nisu uobičajene, a prijavljeni simptomi uključuju pireksiju, tresavicu, tahikardiju, urtikariju,

mučninu/povraćanje, angioneurotski edem sa stezanjem u grlu, stridor i oticanje jezika. Ostali simptomi povezani s infuzijom mogu uključivati omaglicu i hiperhidrozu. Revizija kardioloških događaja pokazala je da reakcije povezane s infuzijom mogu biti povezane s hemodinamskim stresom koji aktivira kardiološke događaje u bolesnika s postojećim kardiološkim manifestacijama Fabryjeve bolesti.

Početak reakcija povezanih s infuzijom obično je opažen u prva 2 - 4 mjeseca nakon početka primjene lijeka Replagal, iako je prijavljen i kasnije (nakon 1 godine). Takve se reakcije smanjuju s vremenom. U slučaju blage ili srednje teške akutne infuzijske reakcije odmah se mora potražiti liječnička pomoć i primijeniti odgovarajuće mjere. Infuzija lijeka može se kratkotrajno (5 do 10 minuta) prekinuti dok se simptomi ne povuku i nakon toga se može nastaviti. Blage i prolazne reakcije obično ne zahtijevaju medicinsko liječenje ni prekid infuzije. Osim toga, peroralna ili intravenska premedikacija antihistaminicima i/ili kortikosteroidima od 1 do 24 sata prije infuzije može spriječiti neželjene reakcije u onim slučajevima u kojima je bilo potrebno primijeniti simptomatsko liječenje.

Reakcije preosjetljivosti

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti. U slučaju teške reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije, infuzija Replagala mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuće liječenje. Potrebno je razmotriti primjenu standardnih medicinskih postupaka za liječenje hitnih stanja.

Protutijela na protein

Kao i sa svim proteinskim lijekovima, bolesnici mogu razviti protutijela na protein. Odgovor niskim titrom IgG protutijela opažen je kod oko 24 % muških bolesnika liječenih lijekom Replagal. Na temelju ograničenih podataka utvrđeno je da je navedeni postotak niži (7 %) kod muške pedijatrijske populacije. Ova IgG protutijela stvaraju se nakon otprilike 3 - 12 mjeseci liječenja. Nakon 12 - 54 mjeseci liječenja, 17 % bolesnika liječenih lijekom Replagal i dalje je imalo pozitivna protutijela, dok je 7 % bolesnika razvilo imunološku toleranciju, što je potvrđeno nestankom IgG protutijela tijekom vremena. Ostalih 76 % bolesnika su tijekom cijelog liječenja bili negativni na protutijela. U pedijatrijskih bolesnika starijih od 7 godina, 1 od ukupno 16 muških bolesnika imao je pozitivna IgG protutijela anti-agalzidaza alfa tijekom ispitivanja. Kod tog bolesnika nije otkrivena povećana incidencija nuspojava. U pedijatrijskih bolesnika mlađih od 7 godina, niti jedan od ukupno 7 muških bolesnika nije bio pozitivan na IgG protutijela anti-agalzidaza alfa. U vrlo ograničenom broju bolesnika uključenih u klinička ispitivanja prijavljena je granična pozitivnost na IgE protutijela koja nije povezana s anafilaksom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Opsežna bubrežna oštećenja mogu ograničiti bubrežni odgovor na enzimsku nadomjesnu terapiju, vjerojatno zbog prisutnih ireverzibilnih patoloških promjena. U takvim slučajevima, gubitak bubrežne funkcije zadržava se u očekivanom rasponu prirodne progresije bolesti.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 14,2 mg natrija po jednoj bočici, što odgovara 0,7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Polisorbat 20

Ovaj lijek sadrži 0,836 mg polisorbata 20 u jednoj bočici, što odgovara 0,22 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Replagal se ne smije primjenjivati istodobno s klorokinom, amiodaronom, benokvinom ili gentamicinom s obzirom na to da te tvari potencijalno mogu inhibirati intracelularnu aktivnost α -galaktozidaze.

Budući da je α -galaktozidaza A enzim, nije vjerojatno da će sudjelovati u interakciji s drugim lijekovima putem citokroma P450. U kliničkim ispitivanjima kod većine su bolesnika istodobno primijenjeni lijekovi za ublažavanje neuropatskih bolova (kao što su karbamazepin, fenitoin i gabapentin) bez dokaza o interakcijama.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje vrlo ograničeni podaci o primjeni lijeka Replagal u trudnoći. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak lijeka na trudnoću ili embrionalni/fetalni razvoj uslijed izloženosti tijekom organogeneze (vidjeti dio 5.3). Oprez je nužan pri propisivanju trudnicama.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Replagal u majčino mlijeko. Potreban je oprez kada se lijek propisuje ženama koje doje.

Plodnost

U istraživanjima reproduktivnosti nisu opaženi učinci na plodnost mužjaka u štakora.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Replagal ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima najčešće zabilježene nuspojave su reakcije povezane s infuzijom, pojavile su se u 13,7 % odraslih bolesnika liječenih lijekom Replagal. Nuspojave su uglavnom bile blage do umjerene težine.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 prikazane su nuspojave zabilježene kod 344 bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima liječeni lijekom Replagal, uključujući 21 bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti u anamnezi, 30 pedijatrijskih bolesnika (≤ 18 godina) i 98 bolesnika i iz spontanijh prijava nakon stavljanja gotovog lijeka u promet. Podaci su prikazani prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti nuspojava (vrlo često $\geq 1/10$, često $\geq 1/100$ i $< 1/10$, manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Nuspojave čija je incidencija navedena kao „nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)“ sakupljene su na temelju spontanijh prijava nakon stavljanja gotovog lijeka u promet. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane od najozbiljnije do najmanje ozbiljne. Pojava događaja kod pojedinačnih bolesnika definira se kao manje česta s obzirom na broj liječenih bolesnika. Kod jednog bolesnika može se pojaviti više nuspojava.

Za agalozidazu alfa zabilježene su sljedeće nuspojave:

Tablica 1				
Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava			
	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	periferni edem			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica, neuralgija, tremor, hipoestezija, parestezija	disgeuzija, hipersomnija	parosmija	
Poremećaji oka		pojačano suzenje	oslabljeni kornealni refleksi	
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	pogoršavanje tinitusa		
Srčani poremećaji	palpitacije	tahikardija, fibrilacija atriya	tahiaritmija	ishemija miokarda, zatajenje srca, ventrikularne ekstrasistole
Krvožilni poremećaji		hipertenzija, hipotenzija, navale vrućine		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	dispneja, kašalj, nazofaringitis, faringitis	disfonija, stezanje u grlu, rinoreja	smanjenje zasićenosti kisikom, povećana sekrecija u gornjim dišnim putevima	
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, proljev	nelagoda u abdomenu		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	urtikarija, eritem, svrbež, akne, hiperhidroza	angioedem, livedo reticularis	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, bol u ekstremitetima, mialgija, bol u leđima	nelagoda u mišićno-koštanom sustavu, periferno oticanje, oticanje zglobova	osjećaj težine	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost	anafilaktička reakcija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu, zimica, pireksija, bol, astenija, umor	neugoda u prsištu, umor, osjećaj vrućine, osjećaj hladnoće, bolest nalik gripi, nelagoda, malaksalost	osip na mjestu injiciranja	

Vidjeti također dio 4.4.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom prijavljene nakon stavljanja lijeka na tržište (vidjeti i dio 4.4.) mogu uključivati i srčane događaje kao što su srčane aritmije (fibrilacija atrija, ventrikularne ekstrasistole, tahiaritmija), ishemija miokarda i zatajenje srca kod bolesnika s kardiološkim simptomima Fabryjeve bolesti. Najčešće reakcije povezane s infuzijom bile su blage i uključivale su tresavicu, pireksiju, crvenilo uz osjećaj vrućine, glavobolju, mučninu, dispneju, tremor i svrbež. Simptomi povezani s infuzijom mogu također uključivati omaglicu, hiperhidrozu, hipotenziju, kašalj, povraćanje i umor. Prijavljena je preosjetljivost, uključujući anafilaksiju.

Pedijatrijska populacija

Nuspojave prijavljene kod pedijatrijskih bolesnika (djeca i adolescenti) općenito su slične onima prijavljenim kod odraslih bolesnika. Ipak, reakcije povezane s infuzijom (pireksija, dispneja, bol u prsištu) i egzacerbacija boli pojavljivale su se češće.

Druge posebne populacije

Bolesnici s bolešću bubrega

Prijavljene nuspojave lijeka kod bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti jednake su prijavljenim nuspojavama u općoj populaciji bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima korištene su doze do 0,4 mg/kg tjedno, a njihov sigurnosni profil nije različit od preporučene doze od 0,2 mg/kg svaki drugi tjedan.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i metabolizam - enzimi.
ATK oznaka: A16AB03

Mehanizam djelovanja

Fabryjeva bolest poremećaj je nakupljanja glikosfingolipida uzrokovanog nedostatnom aktivnošću lizosomskog enzima α -galaktozidaze A, što dovodi do nakupljanja njegovog glikosfingolipidnog supstrata globotriaosilceramida (Gb3 ili GL-3, poznat i kao ceramidtriheksoid (CTH)). Agalozidaza alfa katalizira hidrolizu Gb3 odvajajući terminalnu galaktozu od molekule. Pokazalo se da liječenje enzimom smanjuje nakupljanje Gb3 u mnogim vrstama stanica uključujući i endotelne stanice te stanice parenhima. Agalozidaza alfa stvara se na ljudskim staničnim linijama kako bi se postigao humani profil glikozilacije koji može utjecati na preuzimanje receptorima manoze-6 fosfata na površini ciljnih stanica. Odabir doze od 0,2 mg/kg (primjenjivane infuzijom tijekom 40 minuta) za klinička ispitivanja za registraciju lijeka bio je namijenjen privremenom zasićivanju sposobnosti receptora za manozu-6-fosfat za unos agalozidaze alfa u jetru i omogućivanju distribucije enzima u

druga relevantna organska tkiva. Podaci s bolesnicima pokazuju da je potrebno najmanje 0,1 mg/kg za postizanje farmakodinamičkog odgovora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lijeka Replagal ispitani su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja i u produženom otvorenom ispitivanju na ukupno 40 bolesnika s klinički i biokemijski dokazanom Fabryjevom bolešću. Bolesnici su primali preporučenu dozu od 0,2 mg/kg lijeka Replagal. Dvadeset i pet bolesnika završilo je prvi dio kliničkog ispitivanja i nastavilo liječenje u produžetku ispitivanja. Nakon 6 mjeseci liječenja utvrđeno je znatno smanjenje boli kod bolesnika koji su primali Replagal u odnosu na bolesnike koji su primali placebo ($p = 0,021$) izmjereno indeksom Brief Pain Inventory (validirana ljestvica za mjerenje boli). Ovo je povezano sa značajnim smanjenjem primjene lijekova za ublažavanje kronične neuropatske boli i smanjenjem broja dana na analgeticima. U narednim studijama, kod pedijatrijskih muških bolesnika starijih od 7 godina primijećeno je smanjenje boli nakon 9 i 12 mjeseci liječenja lijekom Replagal u usporedbi sa stanjem prije primjene liječenja. Ovo smanjenje boli zadržalo se tijekom 4 godine trajanja liječenja lijekom Replagal kod 9 bolesnika (od 7 - 18 godina starosti).

Dvanaest do 18 mjeseci liječenja lijekom Replagal rezultiralo je poboljšanjem kvalitete života (QoL) koje je izmjereno validiranim mjernim instrumentima.

Nakon 6 mjeseci liječenja lijekom Replagal došlo je do stabilizacije bubrežne funkcije za razliku od bolesnika koji su primali placebo kod kojih je došlo do pogoršanja bubrežne funkcije. Uzorci biopsije bubrega pokazali su značajno povećanje frakcije normalnih glomerula i značajno smanjenje frakcije glomerula s proširenjem mezangija kod bolesnika koji su primali Replagal za razliku od bolesnika koji su liječeni placebo. Nakon 12 do 18 mjeseci terapije održavanja Replagal je poboljšao funkciju bubrega mjereno brzinom glomerularne filtracije inulina za $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p = 0,030$). Dugotrajnija terapija (48 - 54 mjeseca) rezultirala je stabilizacijom GFR-a kod muških bolesnika s normalnom početnom vrijednošću GFR-a (≥ 90 ml/min/1,73 m²) i s blagom do umjerenom disfunkcijom bubrega (GFR 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) te usporavanjem stope pogoršanja funkcije bubrega i progresije do završnog stadija bubrežne bolesti kod muškaraca oboljelih od Fabryjeve bolesti s težom bubrežnom disfunkcijom (GFR 30 do < 60 ml/min/1,73 m²).

U drugom ispitivanju, 15 bolesnika s hipertrofijom lijevog ventrikula završilo je šestomjesečno placebo kontrolirano kliničko ispitivanje i uključilo se u produžetak ispitivanja. Kod bolesnika koji su u kontroliranom ispitivanju primali Replagal utvrđeno je smanjenje mase lijevog ventrikula za 11,5 g mjereno magnetskom rezonancijom (MR), dok su bolesnici koji su primali placebo pokazivali povećanje mase lijevog ventrikula za 21,8 g. Osim toga, u prvom ispitivanju koje je uključivalo 25 bolesnika utvrđena je značajna redukcija srčane mase nakon 12 - 18 mjeseci terapije održavanja lijekom Replagal ($p < 0,001$). Replagal je također povezan s poboljšanjem kontraktilnosti miokarda, smanjenjem srednjeg trajanja QRS kompleksa i istodobnim smanjenjem debljine septuma na ehokardiografiji. Nakon primjene Replagala došlo je do normalizacije nalaza kod dva bolesnika koji su imali blok desne grane u provedenim ispitivanjima. Kasnija otvorena ispitivanja pokazala su značajno smanjenje mase lijevog ventrikula u odnosu na početne vrijednosti, mjereno ehokardiografski, kod muških i ženskih bolesnika s Fabryjevom bolešću tijekom 24 - 36 mjeseci liječenja lijeka Replagal. Smanjenje mase lijevog ventrikula, zabilježeno ehokardiografski kod muških i ženskih bolesnika s Fabryjevom bolešću tijekom 24 - 36 mjeseci liječenja lijekom Replagal, bilo je povezano sa značajnim poboljšanjem simptoma mjerenih pomoću NYHA-a i CCS-a kod bolesnika s Fabryjevom bolešću u kojih je prije početka liječenja bilo prisutno teško zatajenje srca ili anginalni simptomi.

U usporedbi s placebo liječenje lijekom Replagal smanjilo je nakupljanje Gb3. Nakon prvih 6 mjeseci liječenja srednje sniženje vrijednosti od otprilike 20 - 50% opaženo je u plazmi, sedimentu urina, biopsatima jetre, bubrega i srca. Nakon 12 - 18 mjeseci liječenja opaženo je smanjenje u plazmi i sedimentu urina za 50 do 80%. Metabolički učinci bili su povezani s klinički značajnim povećanjem tjelesne težine, pojačanjem znojenja i povećanjem energije. U skladu s kliničkim učincima lijeka Replagal, liječenje enzimom smanjilo je nakupljanje Gb3 u mnogim vrstama stanica uključujući

epitelne stanice glomerula i tubula bubrega te stanice endotela kapilara bubrega (stanice endotela kapilara srca i kože nisu bile predmet ovog istraživanja) i srčane miocite. Kod muških pedijatrijskih bolesnika oboljelih od Fabryjeve bolesti koncentracija Gb3 u plazmi smanjila se za 40 - 50% nakon šest mjeseci liječenja lijekom Replagal 0,2 mg/kg i ovo smanjenje se zadržalo nakon ukupno 4 godine liječenja kod 11 bolesnika.

Infuzija lijeka Replagal kod kuće može se razmotriti za bolesnike koji dobro podnose infuzije.

Pedijatrijska populacija

Kod muških pedijatrijskih bolesnika s Fabryjevom bolešću u dobi od 7 i više godina, hiperfiltracija može biti najranija manifestacija zahvaćenosti bubrega bolešću. Smanjenje njihove prekomjerne eGFR opaženo je u razdoblju od 6 mjeseci nakon početka liječenja lijekom Replagal. Nakon jedne godine liječenja agalزيدazom alfa 0,2 mg/kg svaki drugi tjedan, abnormalno povišena eGFR smanjila se sa $143,4 \pm 6,8$ na $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² u ovoj podskupini i te su se vrijednosti eGFR stabilizirale unutar raspona normalnih vrijednosti tijekom 4 godine liječenja lijekom Replagal 0,2 mg/kg, kao i vrijednosti eGFR kod bolesnika u kojih nije bilo hiperfiltracije.

Kod muških pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 i više godina varijabilnost srčane frekvencije bila je abnormalna prije početka liječenja i poboljšala se nakon 6 mjeseci liječenja lijekom Replagal kod 15 dječaka, a poboljšanje je održano kod 9 dječaka tijekom 6,5 godina liječenja lijekom Replagal 0,2 mg/kg u nastavku otvorenog dugotrajnog ispitivanja. Od 9 dječaka s masom lijevih ventrikula (engl. *left ventricular mass*, LVMI) indeksiranom na visinu^{2,7} unutar raspona normalnih vrijednosti za djecu (< 39 g/m^{2,7} u dječaka) na početku ispitivanja, LVMI je ostao stabilan na razinama ispod praga hipertrofije lijevog ventrikula (engl. *left ventricular hypertrophy*, LVH) tijekom 6,5 godina liječenja. U drugom ispitivanju, kod 14 bolesnika ≥ 7 godina, rezultati o varijabilnosti srčane frekvencije bili su dosljedni s prethodnim nalazima. U tom ispitivanju, samo je jedan bolesnik imao LVH na početku ispitivanja i ostao je stabilan tijekom vremena.

Za bolesnike u dobi od 0 do 7 godina ograničeni podaci ne ukazuju na specifične sigurnosne probleme.

Ispitivanje u bolesnika koji su prešli s agalزيدaze beta na Replagal (agalزيدazu alfa)

100 bolesnika [prethodno neliječenih (n = 29) ili prethodno liječenih agalزيدazom beta koji su prešli na Replagal (n = 71)] liječena su do 30 mjeseci u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju. Analiza je pokazala da su ozbiljne nuspojave prijavljene kod 39,4 % bolesnika koji su prešli s agalزيدaze beta u usporedbi s 31,0 % kod onih koji prije početka kliničkog ispitivanja nisu bili liječeni. Bolesnici koji su prešli s agalزيدaze beta na Replagal imali su sigurnosni profil dosljedan s onim zabilježenim u kliničkoj praksi. Reakcije povezane s infuzijom doživjelo je 9 bolesnika iz prethodno neliječene populacije (31,0 %) u usporedbi sa 27 bolesnika iz populacije koja je promijenila lijek (38,0 %).

Ispitivanje s raznim režimima doziranja

U otvorenom, randomiziranom ispitivanju, nije bilo statistički značajne razlike između odraslih bolesnika liječenih tijekom 52 tjedna s 0,2 mg/kg intravenski svaki drugi tjedan (n = 20) i bolesnika liječenih s 0,2 mg/kg tjedno (n = 19) u prosječnoj promjeni u odnosu na početne vrijednosti indeksa mase lijevog ventrikula ili ostale mjere ishoda (srčani funkcionalni status, funkcija bubrega i farmakodinamička aktivnost). U svakoj liječenoj skupini, indeks mase lijevog ventrikula ostao je stabilan za vrijeme liječenja u okviru ispitivanja. Ukupna incidencija ozbiljnih nuspojava po liječenoj skupini nije pokazala nikakav očiti učinak režima liječenja na profil ozbiljnih nuspojava različitih liječenih skupina.

Imunogenost

Protutijela na agalزيدazu alfa nisu pokazala povezanost s bilo kojim klinički značajnim učinkom na sigurnost (npr. infuzijske reakcije) ili djelotvornost.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Pojedinačne doze u rasponu od 0,007 - 0,2 mg enzima na kilogram tjelesne težine primijenjene su kod odraslih muških bolesnika kao 20 – 40 minutna intravenska infuzija, dok su bolesnice primile 0,2 mg enzima na kg tjelesne težine u 40-minutnoj infuziji. Na farmakokinetička svojstva u suštini nije utjecala doza enzima. Nakon pojedinačne intravenske doze od 0,2 mg/kg, agalzidaza alfa imala je bifazični profil distribucije i eliminacije iz cirkulacije. Farmakokinetički parametri nisu se značajno razlikovali kod ženskih i muških bolesnika. Poluvrijeme eliminacije kod muškaraca iznosilo je 108 ± 17 minuta, dok je kod žena iznosilo 89 ± 28 minuta, a volumen distribucije iznosio je otprilike 17 % tjelesne težine kod oba spola. Klirens normaliziran prema tjelesnoj težini iznosio je za muškarce 2,66, a za žene 2,10 ml/min/kg. S obzirom na slična farmakokinetička svojstva agalzidaze alfa kod muškaraca i žena može se pretpostaviti da je distribucija u tkiva i organe za ženske i muške bolesnike usporediva.

Nakon 6 mjeseci liječenja lijekom Replagal kod 12 od 28 muških bolesnika uočena je promjena u farmakokinetici lijeka uključujući i prividno povećanje klirensa. Ta promjena povezana je s razvojem niskog titra protutijela na agalzidazu alfa, ali nisu uočeni klinički značajni učinci na sigurnost ili djelotvornost kod promatranih bolesnika.

Prema analizama bioptata jetre prije i nakon primjene doze agalzidaze alfa kod muškaraca s Fabryjevom bolešću procjenjuje se da poluvijek lijeka u tkivu iznosi 24 sata i da se u jetri pohrani oko 10% enzima iz primijenjene doze.

Agalzidaza alfa je protein. Ne očekuje se da se veže za proteine. Očekuje se da se razgrađuje metaboličkim putem kao i drugi proteini, primjerice hidrolizom peptida. Nije vjerojatno da će doći do interakcije između agalzidaze alfa i drugih lijekova.

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija agalzidaze alfa bubrezima smatra se sporednim putem s obzirom da oštećenje funkcije bubrega ne utječe na farmakokinetičke parametre.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da je očekivani metabolizam razgradnje hidroliza peptida, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre utjecati na farmakokinetiku agalzidaze alfa na klinički značajan način.

Pedijatrijska populacija

Kod djece (dob 7 - 18 godina) Replagal primijenjen u dozi od 0,2 mg/kg imao je brži klirens iz cirkulacije nego kod odraslih. Srednji klirens lijeka Replagal kod djece (dob 7 - 11 godina), adolescenata (dob 12 - 18 godina) i odraslih bio je 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg i 2,3 ml/min/kg. Farmakodinamički podaci upućuju da su pri dozi od 0,2 mg/kg lijeka Replagal smanjenja plazmatskog Gb3 manje-više usporediva kod adolescenata i mlađe djece (vidjeti dio 5.1).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza. Genotoksičan i karcinogen potencijal se ne očekuju. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u ženki štakora i zečeva nisu pokazale učinak na trudnoću ili razvoj fetusa. Nisu provedena ispitivanja koja bi pokazala učinak na porođaj ili perinatalni/postnatalni razvoj. Nije poznato prolazi li Replagal kroz placentu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat, hidrat (E339)
polisorbat 20 (E432)
natrijev klorid
natrijev hidroksid (E524)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost u primjeni tijekom 24 sata na 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i uobičajeno ne smiju biti duži od 24 sata pri temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

3,5 ml koncentrata za otopinu za infuziju u bočici od 5 ml (staklo tip I) s čepom (butilna guma obložena fluororezinom), jednodijelnim zaštitnim zatvaračem (aluminij) i *flip-off* kapičicom. Veličine pakiranja od 1, 4 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

- Izračunajte dozu i potreban broj bočica lijeka Replagal.
- Promjena doze dopuštena je samo prema uputi nadležnog liječnika.
- Razrijedite ukupan volumen potrebnog koncentrata lijeka Replagal u 100 ml 0,9% otopine natrijevog klorida za infuziju (9 mg/ml). Mora se paziti da se osigura sterilnost pripremljenih otopina te se mora primijeniti aseptička tehnika s obzirom da lijek Replagal ne sadrži konzervanse ni bakteriostatske agense. Kada se razrijedi, otopinu treba lagano promiješati, ali ne tresti.
- S obzirom da nema konzervansa, preporučuje se započeti s primjenom lijeka što je prije moguće nakon razrjeđivanja (vidjeti dio 6.3).
- Prije primjene otopinu se mora vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju.
- Samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/189/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03.08.2001.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28.07.2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača bioloških djelatnih tvari

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

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

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

U slučaju poklapanja datuma podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka i ažuriranja RMP-a, mogu se predati istovremeno.

• **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskih materijala za samostalnu primjenu lijeka Replagal, uključujući sredstva komunikacije, načine distribucije i bilo koji drugi aspekt programa.

Edukativni materijali za primjenu lijeka Replagal usmjereni su na pružanje smjernica o načinu upravljanja rizicima od reakcija povezanih s infuzijom i medikacijskih pogrešaka izazvanih samostalnom primjenom/infuzijom kod kuće.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Replagal stavljen u promet, svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji od kojih se očekuje da će propisivati, izdavati ili primjenjivati Replagal, imaju pristup sljedećem edukativnom paketu odnosno da isti dobiju:

- vodič za zdravstvene radnike za samostalnu primjenu lijeka Replagal;
- vodič za bolesnika/njegovatelja/zdravstvene radnike za samostalnu primjenu lijeka Replagal;

Vodič za zdravstvene radnike za samostalnu primjenu lijeka Replagal treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- kontrolnu listu za utvrđivanje podobnosti bolesnika prije početka samostalne primjene infuzije kod kuće:
 - Bolesnik je primio dovoljan broj uzastopnih infuzija koje je dobro podnio (nema reakcija povezanih s infuzijom) u klinici.
 - Zdravstveno stanje bolesnika smatra se stabilnim.
 - Bolesnik se do tada pridržavao rasporeda infuzija.
 - Bolesnik je pristao primati Replagal kod kuće.
 - Bolesnik i/ili njegovatelj educirani su o povezanim rizicima, mogućim komplikacijama i nužnosti održavanja otvorene komunikacije s nadležnim liječnikom, uključujući davanje podataka za kontakt u hitnim slučajevima.
 - Procjena da su bolesnik i/ili njegovatelj odgovarajuće obučeni i svjesni rizika samostalne primjene.
 - Bolesnikov dom je siguran (čist, higijenski odgovarajući prostor za držanje potrepština, lijekova i terapije za hitni slučaj) i odgovarajuće opremljen.
 - Uspostavljene su brze i pouzdane mjere komunikacije za slučaj nastanka problema.
- Zdravstveni radnik treba osigurati da su lijekovi propisani i lako dostupni kako bi se, ako je potrebno, u hitnom slučaju ublažio svaki rizik koji se pojavi, te da bolesnik/njegovatelj zna kako ih primjenjivati.
- Važnost da se u blizini bolesnika uvijek nalazi njegovatelj ili odgovorna odrasla osoba koja po potrebi može obavijestiti Vas, nadležnog liječnika, ili hitnu medicinsku pomoć.
- Pružanje detaljne obuke bolesniku/njegovatelju o tome kako utvrditi reakcije povezane s infuzijom, reakcije preosjetljivosti, medikacijske pogreške i nuspojave te kako ih zbrinuti.
- Pružanje detaljne obuke bolesniku/njegovatelju o postupcima primjene lijeka Replagal, kao i o doziranju i brzini infuzije koje se moraju obuhvatiti dnevnikom infuzije.
- Naglašavanje potrebe da bolesnik/njegovatelj Vama, kao nadležnom liječniku priopći sve događaje tijekom i nakon infuzije, te da ažurira dnevnik infuzije.

- Dnevnik infuzije mora se upotrebljavati kao alat za međusobnu komunikaciju tijekom samostalne primjene lijeka Replagal.

Vodič za samostalnu primjenu lijeka Replagal za bolesnika/njegovatelja/zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Važnost da se u blizini bolesnika uvijek nalazi njegovatelj ili odgovorna odrasla osoba koja po potrebi može obavijestiti nadležnog liječnika ili hitnu medicinsku pomoć.
- Opis ispravnog načina pripreme i primjene lijeka Replagal, uključujući ispravnu aseptičku tehniku.
- Važnost pridržavanja doze i brzine infuzije koje je propisao liječnik.
- Svi lijekovi koje vam je liječnik propisao za premedikaciju ili liječenje bilo kojih reakcija povezanih s infuzijom trebaju biti dostupni kod kuće. Važno je pridržavati se svih uputa koje se odnose na premedikaciju ili liječenje ozbiljnih reakcija povezanih s infuzijom.
- Informacije o znakovima i simptomima koji se odnose na reakcije povezane s infuzijom i preporučenim radnjama za zbrinjavanje nuspojava u slučaju pojave simptoma.
- Dnevnik infuzije mora služiti kao evidencija primjene preporučenih infuzija lijeka Replagal i omogućiti redovito praćenje zdravstvenog stanja bolesnika kako bi se zabilježile bilo koje reakcije povezane s infuzijom lijeka, uključujući reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa prije, tijekom ili nakon infuzije i bilo koje medicijske pogreške.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE / BOČICA OD 3,5 ML****1. NAZIV LIJEKA**

Replagal 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
agalzidaza alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica sadrži 3,5 mg agalzidaze alfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339), polisorbit 20 (E432), natrijev klorid, natrijev hidroksid (E524), voda za injekcije.

Vidjeti uputi o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica x 3,5 ml koncentrat za otopinu za infuziju
4 bočice x 3,5 ml koncentrat za otopinu za infuziju
10 bočica x 3,5 ml koncentrat za otopinu za infuziju

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/189/001 1 bočica
EU/1/01/189/002 4 bočice
EU/1/01/189/003 10 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Replagal

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA OD 3,5 ML

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Replagal 1 mg/ml sterilni koncentrat
agalzidaza alfa
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3,5 ml

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Replagal 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju agalzidaza alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Replagal i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Replagal
3. Kako primjenjivati Replagal
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Replagal
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Replagal i za što se koristi

Djelatna tvar u lijeku Replagal je agalzidaza alfa (1 mg/ml). Agalzidaza alfa je oblik ljudskog enzima α -galaktozidaze. Stvara se aktivacijom gena za alfa-galaktozidazu A u stanicama. Nakon toga se enzim uklanja iz stanica i pretvara u sterilni koncentrat otopine za infuziju.

Replagal se primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika te adolescenata i djece od 7 godina naviše, s potvrđenom dijagnozom Fabryjeve bolesti. Primjenjuje se kao dugoročna enzimska nadomjesna terapija kada je razina enzima u tijelu odsutna ili niža od normalne kao što je u Fabryjevoj bolesti.

Nakon 6 mjeseci terapije, Replagal je značajno smanjio bol kod bolesnika u usporedbi s bolesnicima liječenih placebom. Replagal je smanjio masu lijevog ventrikula kod liječenih bolesnika u usporedbi s bolesnicima liječenih placebom. Ti rezultati upućuju na to da se simptomi bolesti poboljšavaju ili da bolest postaje stabilna.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Replagal

Nemojte primjenjivati Replagal

- ako ste alergični na agalzidazu alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Replagal.

Ako osjetite bilo koji od ovih učinaka tijekom ili nakon infuzije, morate odmah obavijestiti svog liječnika:

- visoku vrućicu, zimicu, znojenje, ubrzani rad srca
- povraćanje
- ošamućenost
- urtikariju

- oticanje ruku, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla što može izazvati otežano gutanje ili disanje.

Vaš liječnik može privremeno zaustaviti infuziju (5 – 10 min) dok simptomi ne nestanu te nakon toga ponovno nastaviti infuziju.

Liječnik može liječiti te simptome i drugim lijekovima (antihistaminicima ili kortikosteroidima). U većini slučajeva primjena lijeka Replagal može se nastaviti čak i ako se pojave navedeni simptomi.

Ako se javi teška alergijska reakcija (anafilaktičkog tipa), primjena lijeka Replagal bit će odmah prekinuta i Vaš liječnik će morati započeti potrebno liječenje.

Ako Vaše tijelo tijekom liječenja lijekom Replagal stvori protutijela, to neće zaustaviti učinak lijeka Replagal. Moguće je da će ta protutijela s vremenom nestati.

Ako imate uznapredovalu bubrežnu bolest, možda će Vaše liječenje lijekom Replagal imati ograničeni učinak na vaše bubrege. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Replagal.

Djeca

Iskustvo u djece od 0 do 6 godina je ograničeno i stoga nije moguće preporučiti dozu u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Replagal

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite liječnika ako primjenjujete bilo koje lijekove koji sadrže klorokin, amiodaron, benokvin ili gentamicin. Postoji teorijska opasnost od smanjenja aktivnosti agalzidaze alfa.

Trudnoća i dojenje

Vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni lijeka Replagal u trudnoći nisu pokazali nuspojave u majke i novorođenčeta.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete voziti i raditi sa strojevima dok se liječite lijekom Replagal.

Replagal sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 14,2 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po jednoj bočici. To odgovara 0,7 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

Replagal sadrži polisorbata 20

Ovaj lijek sadrži 0,836 mg polisorbata 20 po jednoj bočici što odgovara 0,22 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koju alergiju za koju znate.

Vodenje evidencije

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, Vaš zdravstveni radnik mora jasno evidentirati naziv i broj serije primijenjenog lijeka. Ako niste sigurni, obratite se svom zdravstvenom radniku.

3. Kako primjenjivati Replagal

Ovaj lijek treba primijeniti i primjenu nadzirati prikladno obučeno osoblje, koje će također izračunati dozu koju ćete primiti. Nakon odgovarajuće obuke koju provode nadležni liječnik i/ili medicinska sestra, Replagal se može primjenjivati samostalno (Vi ili Vaš njegovatelj primjenjujete infuziju), pri čemu se ostaje i dalje pod nadzorom liječnika. Samostalnu primjenu potrebno je obavljati u prisutnosti odgovorne odrasle osobe.

Preporučena doza je infuzija od 0,2 mg za svaki kilogram Vaše težine. Za prosječnog bolesnika (70 kg) to je oko 14 mg ili 4 bočice (staklene bočice) lijeka Replagal.

Primjena u djece i adolescenata

Kod djece i adolescenata u dobi od 7 do 18 godina može se koristiti doza od 0,2 mg/kg svaki drugi tjedan.

U djece i adolescenata veća je vjerojatnost pojave reakcije povezane s infuzijom nego u odraslih. Ako primijetite bilo koju nuspojavu dokimate infuziju, obavijestite svog liječnika.

Način primjene

Replagal mora biti prije primjene razrijeđen u 0,9 %-tnoj otopini natrijevog klorida (9 mg/ml). Nakon razrjeđivanja, Replagal se primjenjuje u venu. Uobičajeno se primjenjuje u venu na ruci.

Infuzija se primjenjuje svaka dva tjedna.

Svaka infuzija traje 40 minuta tijekom koje se Replagal daje kroz venu na Vašoj ruci. Vaše liječenje će nadgledati liječnik koji je specijaliziran za liječenje Fabryjeve bolesti.

Prilikom samostalne primjene zadana doza i brzina infuzije ne smiju se mijenjati bez dozvole nadležnog liječnika.

Ako primijenite više lijeka Replagal nego što ste trebali

Ako mislite da ste primijenili više lijeka Replagal nego što ste trebali, obratite se liječniku.

Ako primijenite manje lijeka Replagal nego što ste trebali

Ako mislite da ste primijenili manje lijeka Replagal nego što ste trebali, obratite se liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Replagal

Ako ste propustili infuziju lijeka Replagal, obratite se liječniku.

Ako prestanete primjenjivati Replagal

Nemojte prestati primjenjivati Replagal bez razgovora s liječnikom. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako se javi teška alergijska reakcija (anafilaktičkog tipa), primjena lijeka Replagal bit će odmah prekinuta i Vaš liječnik će morati započeti potrebno liječenje.

Većina je nuspojava blaga do umjerena. Kod više od 1 na 10 osoba (učestalost „vrlo često“) mogu se javiti reakcije tijekom ili nakon infuzije lijeka Replagal (reakcija povezana s infuzijom). Te nuspojave uključuju zimicu, glavobolju, mučninu, vrućicu, umor, nestabilnost, otežano disanje, drhtanje, kašalj i povraćanje. No, neke od nuspojava mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Reakcije povezane s infuzijom na račun srca, uključujući ishemiju srčanog mišića i zatajivanje srca, mogu se pojaviti kod bolesnika s kardiološkim simptomima Fabryjeve bolesti (učestalost „nepoznato“ (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)). Vaš liječnik može privremeno zaustaviti infuziju (5 - 10 min) dok simptomi ne nestanu te nakon toga ponovno nastaviti infuziju. Liječnik može liječiti te simptome i drugim lijekovima (antihistaminicima ili kortikosteroidima). U većini slučajeva primjena lijeka Replagal može se nastaviti čak i ako se pojave navedeni simptomi.

Popis ostalih nuspojava:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- oticanje tkiva (npr. noge, ruke)
- trnci ili obamrlost ili bol u prstima ruku ili nogu
- zvonjava u ušima
- palpitacije
- grlobolja
- bol u trbuhu, proljev
- osip
- bol u leđima ili udovima, bol u mišićima, bol u zglobovima
- bol u prsnoj koži, simptomi prehlade, vrućica, mučnina

Često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba):

- promjena okusa hrane, produljeno vrijeme spavanja
- suzenje očiju
- pojačana zvonjava u ušima
- ubrzani rad srca, problemi sa srčanim ritmom
- povišenje krvnog tlaka, niski krvni tlak, navale crvenila
- promuklost ili stezanje u grlu, curenje nosa
- nelagoda u trbuhu
- akne, crvenilo, svrbež ili mrljasti izgled kože, pretjerano znojenje
- nelagoda u mišićima i kostima, oticanje udova ili zglobova
- preosjetljivost
- stezanje u prsnoj koži, pojačan osjećaj nedostatka energije, osjećaj hladnoće ili vrućine, simptomi nalik gripi, nelagoda

Manje često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba):

- teška alergijska reakcija (anafilaktičkog tipa)
- poremećeni refleksi treptanja
- ubrzani otkucaji srca
- niska razina kisika u krvi i ljepljiv sekret iz grla
- promjena osjeta njuha
- nakupljanje tekućine ispod kože može dovesti do oticanja dijelova tijela, čipkasta promjena boje kože, npr. na nozi
- osjećaj težine
- osip na mjestu injiciranja

Djeca i adolescenti

Nuspojave prijavljene kod djece općenito su slične onima prijavljenima kod odraslih. Ipak, reakcije povezane s infuzijom (vrućica, otežano disanje, bol u prsnoj koži) i pogoršavanje boli pojavljivale su se češće.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Replagal

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Replagal se ne smije upotrijebiti ako primijetite promjenu boje ili ako su prisutne vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Replagal sadrži

- Djelatna tvar je agalزيداا alfa. Jedan ml lijeka Replagal sadrži 1 mg agalزيداا alfa.
- Drugi sastojci su: natrijev dihidrogenfosfat hidrat, monohidrat (E339), polisorbit 20 (E432), natrijev klorid, natrijev hidroksid (E524), voda za injekcije. Vidjeti dio 2 „Replagal sadrži natrij“ i „Replagal sadrži polisorbit 20“.

Kako Replagal izgleda i sadržaj pakiranja

Replagal je koncentrat za otopinu za infuziju. Vaš je lijek dostupan u bočicama koje sadrže 3,5 mg/ 3,5 ml agalزيداا alfa. Veličine pakiranja su 1, 4 ili 10 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 Ελλάς 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
medinfoEMA@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

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i liječenjima istih.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu, rukovanje i uklanjanje

Liječenje lijekom Replagal mora nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju Fabryjeve bolesti ili drugih nasljednih metaboličkih bolesti.

Replagal se primjenjuje u dozi od 0,2 mg/kg tjelesne težine svaki drugi tjedan intravenskom infuzijom tijekom 40 minuta.

1. Izračunajte dozu i potreban broj bočica Replagala.

2. Razrijedite ukupan volumen potrebnog koncentrata lijeka Replagal u 100 ml 0,9% -tne otopine natrijevog klorida za infuziju (9 mg/ml). Mora se paziti da se osigura sterilnost pripremljenih otopina te se mora primijeniti aseptička tehnika s obzirom da Replagal ne sadrži konzervanse ni bakteriostatske agense. Kada se razrijedi, otopinu treba lagano promiješati, ali ne tresti.
3. Prije primjene otopina se mora vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju.
4. Infuzijsku otopinu primijenite u razdoblju od 40 minuta pomoću intravenske linije s ugrađenim filtrom. S obzirom da u preparatu nema konzervansa, preporučuje se započeti s primjenom lijeka što je prije moguće. Međutim, kemijska i fizička stabilnost razrijeđene otopine dokazana je tijekom 24 sata pri 25 °C.
5. Nemojte davati infuziju Replagala istodobno s drugim lijekovima u istoj intravenskoj liniji.
6. Samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.