

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Replagal 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum oldatos infúzióhoz 1 mg alfa-agalzidázt\* tartalmaz milliliterenként. Minden, koncentrátumot tartalmazó 3,5 ml-es injekciós üveg 3,5 mg alfa-agalzidázt tartalmaz.

\*Az alfa-agalzidáz humán  $\alpha$ -galaktozidáz A-protein, amelyet géntechnológiával állítanak elő humán sejtvonalon.

### Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer 14,2 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.  
Tiszta, színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Replagal az igazoltan Fabry-kórban ( $\alpha$ -galaktozidáz A-hiány) szenvedő betegek tartós enzimpótló kezelésére javallott.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Replagal-kezelést olyan orvosnak kell felügyelnie, aki járatos a Fabry-kórnak vagy egyéb veleszületett metabolikus megbetegedéseknek a kezelésében.

#### Adagolás

A Replagal-t testtömegkilogrammonként 0,2 mg-os dózisban kell alkalmazni kéthetente, 40 perces infúzióban.

#### *Különleges betegcsoportok*

##### Idősek

65 évesnél idősebb betegekkel nem végeztek vizsgálatokat, és mivel ezen betegek esetében a biztonságossági és hatásossági mutatókat nem állapították meg, jelenleg nem adható adagolási javaslat ezeknek a betegeknek.

##### Májkárosodás

Nem végeztek vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegekkel.

##### Vesekárosodás

Nem szükséges az adagolás módosítása vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Kiterjedt vesekárosodás (becsült glomeruláris filtrációs ráta [estimated glomerular filtration rate, eGFR] < 60 ml/perc) korlátozhatja az enzimpótló kezelésre adott renális választ. A dialíziskezelésben

részesülő vagy a veseátültetésen átesett betegekre vonatkozóan korlátozott adatok állnak rendelkezésre; az adag módosítása nem ajánlott.

### *Gyermekek és serdülők*

A Replagal biztonságosságát és hatásosságát 0–6 éves gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

A (7-18 éves korú) gyermekek és serdülők körében, kéthetente adagolt 0,2 mg/ttkg Replagal-lal folytatott klinikai vizsgálatok során nem jelentkeztek váratlan biztonságossági problémák (lásd 5.1 pont).

### Az alkalmazás módja

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az infúziós oldatot beépített szűrőt tartalmazó infúziós szereléken keresztül, 40 perc alatt kell beadni.

A Replagal infúziót tilos ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más hatóanyaggal együtt beadni.

Az infúziót jól toleráló betegeknél megfontolható az otthoni Replagal-infúzió, és a beteg általi beadása egy felelős felnőtt személy jelenlétében vagy a beteg gondozója általi beadás (önadagolás). Azt a döntést, hogy a beteg áttérjen-e otthoni infúzióra és/vagy önadagolásra, a kezelőorvos értékelése után és javaslatára kell meghozni.

Az önadagolás megkezdése előtt a kezelőorvosnak és/vagy az ellátást végző egészségügyi szakembernek megfelelő képzésben kell részesítenie a beteget és/vagy annak gondozóját. A dózist és az infúzió sebességét állandó értéken kell tartani az otthoni infúzió során, és nem szabad megváltoztatni egészségügyi szakember felügyelete nélkül. Az önadagolást szorosan követnie kell a kezelőorvosnak.

Amennyiben az otthoni infúzió/önadagolás során nemkívánatos események tapasztalhatók bármely betegnél, azonnal meg kell szakítani az infúziós folyamatot, és egészségügyi szakemberhez kell fordulni. Előfordulhat, hogy az ezt követő infúziókat egészségügyi intézményi környezetben kell beadni.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

### Az infúzió beadásához kapcsolódó idioszinkráziás reakciók

A klinikai vizsgálatok során a Replagal-lal kezelt felnőtt betegek 13,7%-ánál tapasztaltak az infúzió beadásához kapcsolódó idioszinkráziás reakciókat. A vizsgálatokban részt vevő,  $\geq 7$  éves 17 gyermek közül négyenél (23,5%) legalább egy infúziós reakció jelentkezett a kezelés 4,5 évében (a kezelés átlagos időtartama kb. 4 év). A vizsgálatokban részt vevő, hét évnél fiatalabb 8 gyermek közül háromnál (37,5%) legalább egy infúziós reakció jelentkezett az átlagosan 4,2 éves megfigyelési időszakban. Összességében az infúzióval kapcsolatos reakciók százalékos aránya nők esetében szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a férfiaknál. A leggyakoribb tünet a rigor, a fejfájás, az

hányinger, a pyrexia, a bőrpír és a fáradtság volt. Az infúzióval kapcsolatos, súlyos hatásokról nem gyakran számoltak be; a tünetek ilyen esetekben: pyrexia, rigor, tachycardia, urticaria, hányinger/hányás, angioneurotikus ödéma a torok feszülő érzésével, stridor és nyelvduzzanat. Az egyéb, infúzióval kapcsolatos tünetek között szerepel a szédülés és a hyperhidrosis. A szívvel kapcsolatos események áttekintése igazolta, hogy az infúziós reakciók szívvel kapcsolatos eseményeket kiváltó hemodinamiás stresszel társulhatnak azoknál a Fabry-kórban szenvedő betegeknél, akiknél már korábban is jelentkeztek szívtünetek.

Az infúziós tünetek általában a Replagal-kezelés megkezdése után 2–4 hónappal kezdődtek, jöllehet későbbi (1 év utáni) jelentkezésükről is beszámoltak. Ezek a hatások idővel enyhülnek. Ha enyhe vagy közepesen súlyos, akut infúziós reakció lép fel, azonnal orvosi felügyeletet kell biztosítani, és meg kell tenni a szükséges beavatkozásokat. Az infúzió átmenetileg 5-10 percre megszakítható, míg a tünetek elmúlnak, majd újraindítható. Enyhe és átmeneti tünetek miatt nem kell feltétlenül orvosi kezelést kezdeni, vagy az infúziót abbahagyni. Továbbá, orális vagy intravénás megelőző kezeléssel, antihisztaminokkal és/vagy kortikoszteroidokkal, melyeket az infúzió megkezdése előtt 1-24 órával adtak be, meggátolhatják a tünetek kialakulását azokban az esetekben, amelyekben a tünetek fellépése egyébként tüneti kezelést tett volna szükségessé.

#### Túlérzékenységi reakciók

Túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Ha súlyos túlérzékenységi vagy anafilaxiás reakció fordul elő, a Replagal beadását azonnal meg kell szakítani, és a szükséges beavatkozásokat meg kell kezdeni. Be kell tartani a jelenleg általánosan elfogadott, sürgősségi ellátásra vonatkozó előírásokat.

#### Fehérje elleni antitestek

Mint minden fehérjetartalmú gyógyszer esetében, a betegek fehérje elleni antitesteket termelhetnek. A Replagal-lal kezelt férfibetegek megközelítőleg 24%-ánál észleltek alacsony titerű immunglobulin G-antitestválaszt. A korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján ez a százalékos arány a pediátriai fiúpopulációban alacsonyabb (7%) volt. Az immunglobulin G-antitestek a kezelés kb. 3-12. hónapjától jelentek meg. A kezelés 12–54. hónapja után a Replagal-lal kezelt betegek 17%-ánál antitest volt kimutatható, 7%-a az immuntolerancia jeleit mutatta, az immunglobulin G-antitestek eltűnése alapján. A fennmaradó 76%-ban nem volt kimutatható antitest. A 7 évesnél idősebb 16 fiúbetegből egynél az alfa-agalazidáz-ellenes IgG-antitestek vizsgálatának eredménye pozitív volt a vizsgálat során. Ennél a betegnél nem volt kimutatható a nemkívánatos hatások előfordulási gyakoriságának növekedése. A 7 évesnél fiatalabb 7 fiúbetegből egynél sem volt pozitív az alfa-agalazidáz-ellenes IgG-antitestek vizsgálatának eredménye. Klinikai vizsgálatokban nagyon kevés betegnél figyeltek meg anafilaxiával nem járó, IgE-antitest-pozitivitást.

#### Vesekárosodásban szenvedő betegek

A kiterjedt vesekárosodás korlátozhatja az enzimpótlásos terápiára adott renalis választ, esetleg a mögöttes, visszafordíthatatlan patológiás elváltozások miatt. Ilyen esetekben a vesefunkció elvesztése a betegség természetes lefolyása alapján várható határértékeken belül marad.

#### Nátrium

Ez a gyógyszer 14,2 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,7%-ának felnőtteknél.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A Replagal-t nem szabad klorokinnal, amiodaronnal, benokinnal vagy gentamicinnel együtt adni, mivel ezek a gyógyszerek gátolhatják az intracelluláris  $\alpha$ -galaktozidáz-aktivitást.

Mivel az  $\alpha$ -galaktozidáz maga is egy enzim, nem valószínű, hogy citokróm P450 által mediált gyógyszerinterakciókba lép. Klinikai vizsgálatokban a neuropátiás fájdalmakra adott gyógyszerek

(mint a karbamazepin, fenitoin és a gabapentin) a legtöbb beteg esetén a Replagal-lal együttesen alkalmazhatók voltak, bármiféle interakcióra utaló jel nélkül.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

A Replagal hatásának kitett terhességekkel kapcsolatban nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés tekintetében, ha a gyógyszer az organogenezis ideje alatt került alkalmazásra (lásd 5.3 pont). Terhes nőknek csak gondos mérlegelést követően rendelhető.

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy a Replagal kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Szoptató nőknek csak gondos mérlegelést követően rendelhető.

##### Termékenység

A reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokban a hím patkányok termékenységére kifejtett hatást nem tapasztaltak.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Replagal nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban észlelt mellékhatások az infúziós hatással kapcsolatos reakciók, amelyek a klinikai vizsgálatokban Replagal-lal kezelt felnőtt betegek kb. 13,7%-ánál jelentkeznek. A legtöbb nemkívánatos hatás enyhe vagy közepesen súlyos volt.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat felsorolja a klinikai vizsgálatokban résztvevő 344, Replagal-lal kezelt beteg valamelyikében észlelt mellékhatásokat, beleértve a 21, végstádiumú vesebetegségben szenvedő beteget, 30 gyermekgyógyászati beteget ( $\leq 18$  éves) és 17 nőbeteget, valamint a forgalomba hozatali engedély kiadását követő időszakban beérkezett spontán jelentéseket. A mellékhatásokat szervrendszerek és gyakoriság (nagyon gyakori  $\geq 1/10$ ; gyakori  $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ; nem gyakori  $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ) szerint adtuk meg. A „nem ismert” (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) gyakorisági kategóriába osztott mellékhatások a forgalomba hozatali engedély kiadását követő időszakban beérkezett spontán jelentésekből származnak. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Egy adott történés egyetlen betegben való előfordulását a kezelt betegek számának tekintetbe vétele után minősítettük nem gyakorinak. Egy adott betegben több mellékhatás is előfordulhatott.

Az alfa-agalzidáz esetében az alábbi mellékhatásokat azonosították:

| <b>1. táblázat</b>                                                    |                                                                               |                                                                           |                                                       |                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Szervrendszer</b>                                                  | <b>Mellékhatások</b>                                                          |                                                                           |                                                       |                                                                       |
|                                                                       | <b>Nagyon gyakori</b>                                                         | <b>Gyakori</b>                                                            | <b>Nem gyakori</b>                                    | <b>Nem ismert</b>                                                     |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek                     | perifériás ödéma                                                              |                                                                           |                                                       |                                                                       |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | fejfájás, szédülés, neuropátiás fájdalom, tremor, hypoaesthesia, paraesthesia | ízézés elvesztése, hypersomnia                                            | parosmia                                              |                                                                       |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                                  |                                                                               | fokozott könnyelválasztás                                                 | csökkent szaruhártya-reflex                           |                                                                       |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei            | tinnitus                                                                      | súlyos tinnitus                                                           |                                                       |                                                                       |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                       | szívdobogásérzés                                                              | tachycardia, pitvarfibrilláció                                            | tachyarrhythmia                                       | myocardialis ischaemia, szívelégtelenség, ventricularis extrasystolék |
| Érbetegségek és tünetek:                                              |                                                                               | hypertonia, hypotonia, kivörösödés                                        |                                                       |                                                                       |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek       | dyspnoe, köhögés, nasopharyngitis, pharyngitis,                               | rekedség, a torok feszülő érzése, rhinorrhoea                             | csökkent oxigénszaturáció, megnövekedett torokváladék |                                                                       |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | hányás, hányinger, hasi fájdalom, diarrhoea                                   | hasi kényelmetlenség-érzés                                                |                                                       |                                                                       |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | bőrkiütések                                                                   | urticaria, erythema, pruritus, akne, hyperhidrosis                        | angio-neurotikus-ödéma, livedo reticularis            |                                                                       |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | arthralgia, végtagfájdalom, myalgia, hátfájás                                 | váz-izomrendszeri diszkomfortérzés, perifériás duzzanat, ízületi duzzanat | elnehezülés érzése                                    |                                                                       |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                  |                                                                               | túlérzékenység                                                            | anafilaxiás reakció                                   |                                                                       |

| 1. táblázat                                              |                                                                  |                                                                                                                               |                                        |            |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------|
| Szervrendszer                                            | Mellékhatások                                                    |                                                                                                                               |                                        |            |
|                                                          | Nagyon gyakori                                                   | Gyakori                                                                                                                       | Nem gyakori                            | Nem ismert |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | mellkasi fájdalom, rigor, pyrexia, fájdalom, asthenia, fáradtság | szorító mellkasi érzés, súlyos fáradtság, hőhullám, hidegérzet, influenzaszerű tünetek, kényelmetlenség-érzés, rossz közérzet | a beadás helyén jelentkező bőrreakciók |            |

Lásd a 4.4 pontot.

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A szívet érintő Fabry-kórban szenvedő betegeknél a forgalomba hozatal után az infúzióval összefüggésben jelentett reakciók (lásd még a 4.4 pont) között szerepelnek olyan szívvel kapcsolatos tünetek, mint például a szívritmuszavarok (pitvarfibrilláció, kamrai extraszisztolék, tachyaritmia), szívizom ischaemia, szívelégtelenség. Az infúzióval kapcsolatos leggyakoribb tünetek enyhék és közöttük szerepel továbbá a hidegrázás, a pyrexia, a kivörösödés, a fejfájás, a hányinger, a dyspnoe, a remegés és a viszketés. Infúzióval kapcsolatos tünetek lehetnek a szédülés, a hyperhidrosis, a hypotonia, a köhögés, a hányás és a fáradtság is. Túlérzékenységről, beleértve az anafilaxiáról, is beszámoltak.

#### Gyermekek és serdülők

A pediátriai populációban (gyermekek és serdülők) jelentett, gyógyszer okozta mellékhatások többnyire a felnőtteknél jelentettekhez hasonlóak voltak. Az infúzióval összefüggő reakciók (láz, dyspnoe, mellkasi fájdalom) és a fájdalom fokozódása azonban gyakrabban fordult elő.

#### Egyéb különleges betegcsoportok

##### *Vesebetegségben szenvedő betegek*

Azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében végstádiumú vesebetegség szerepelt, hasonló mellékhatások fordultak elő, mint az általános betegpopulációban.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatokban akár heti 0,4 mg/ttkg-os dózisokat is alkalmaztak, és ezekben az esetekben a biztonságossági profil nem tért el a kéthetente alkalmazott 0,2 mg/ttkg-os ajánlott adag profiljától.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

#### Hatásmechanizmus

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei – Enzimek.

ATC kód: A16AB03

A Fabry-kór egy glikoszfinbolipid-tárolási betegség, amit az  $\alpha$ -galaktozidáz A nevű liszosomális enzim hiányos működése okoz, aminek következtében felhalmozódik a globotriaolceramid (Gb3 vagy GL-3, illetve más néven ceramidtrihexozid: CTH), az enzim glikoszfinbolipid szubsztátja. Az alfa-agalzidáz katalizálja a Gb3 hidrolízisét, levágva a molekuláról a galaktózvégződést. Az enzimrel történő kezelésről kimutatták, hogy számos sejttípusban, így az endothelsejtekben és parenchimális sejtekben is, csökkenti a Gb3 felhalmozódását. Az alfa-agalzidázt humán sejtvonallal termeltetik, hogy humán glikozilációs profilja legyen, ami befolyásolja a célsejtek felszínén levő mannóz-6-foszfát receptorok által való felvételt. A regisztrációs klinikai vizsgálatokhoz a 0,2 mg/ttkg-os adagot (40 perc alatt infundálva) annak alapján határozták meg, hogy átmenetileg telíteni kívánták a mannóz-6-foszfát-receptorokat az alfa-agalzidáz májban történő internalizálásának és az enzim más, fontos szervek szöveteibe történő bejuttatásának érdekében. A betegektől származó adatok azt mutatják, hogy a farmakodinámiás válasz eléréséhez legalább 0,1 mg/ttkg-os adagra van szükség.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Replagal hatásosságát és gyógyszerbiztonsági jellemzőit két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban és nyílt kiterjesztéses vizsgálatokban tanulmányozták, összesen negyven betegen, akiknél klinikai és biokémiai vizsgálati eredmények alapján Fabry-kórt diagnosztizáltak. A betegek a Replagal-kezelést az ajánlott 0,2 mg/ttkg-os adagban kapták. Huszonöt beteg vett részt végig az első vizsgálatban és lett bevonva a kiterjesztéses vizsgálatba. Hat hónapos kezelés után a Replagal-lal kezelt betegeknél szignifikánsan csökkent a fájdalom a placebóval kezeltékhez képest ( $p=0,021$ ), a Rövid Fájdalom Teszt (Brief Pain Inventory — egy validált fájdalommérési skála) eredményei alapján. Ez együtt járt a tartós neuropátiás fájdalom enyhítésére szolgáló gyógyszerek és a kezelési napok számának szignifikáns csökkenésével. Későbbi vizsgálatok során, több mint 7 éves korú fiúbetegeknél a Replagal-lal folytatott kezelés 9. és 12. hónapja után a fájdalom csökkenését figyelték meg, a kezelés előtti kiindulási értékhez viszonyítva. A 4 éves Replagal-kezelés során a 9 betegnél (7-18 éves korú betegek) a fájdalomcsökkenés mindvégig megmaradt.

Validált eszközökkel mérve, a 12-18 hónapon át folytatott Replagal-kezelés az életminőség javulását eredményezte.

Hat hónapos kezelés után a Replagal stabilizálta a vesefunkciókat, míg a placebocsoportban azok romlottak. A vesebiopsziával nyert szövetmintákban a normális glomerulusok aránya szignifikánsan nőtt és a mesangialis kisélesedést mutató glomerulusok aránya szignifikánsan csökkent a Replagal-kezelésben részesülő betegeknél a placebóval kezeltékkel szemben. 12-18 hónapig tartó fenntartó kezelés után a Replagal javította a vesefunkciókat az inulinnal mért glomerulusfiltrációs ráta értékei alapján, amelyek átlagosan  $8,7 \pm 3,7$  ml/perc javulást mutattak ( $p=0,030$ ). A hosszabb távú (48-54 hónapig tartó) kezelés a vizsgálat megkezdésekor normál glomeruláris filtrációs rátával ( $\geq 90$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) rendelkező és az enyhe-közepes vese-diszfunkciójú (GFR 60 –  $< 90$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) férfi betegeknél a glomeruláris filtrációs ráta stabilizálódását, a vesefunkció-romlás, valamint a súlyosabb vese-diszfunkciójú (GFR 30 –  $< 60$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) Fabry-kóros férfi betegeknél a végállapotú vesebetegség kialakulásának a lassulását eredményezte.

A második vizsgálatban tizenöt balkamrai megnagyobbodást mutató beteggel végeztek el egy 6 hónapos placebokontrollos vizsgálatot, akik ezután egy kiterjesztéses vizsgálatban vettek részt. Az MRI-vizsgálat eredményei kimutatták, hogy a kontrollált vizsgálatban, a Replagal-kezelés

következtében, a balkamra tömege 11,5 g-mal csökkent, míg a placebokezelésben részesült betegeknél a balkamra tömege 21,8 g-mal nőtt. Továbbá, az első vizsgálatban, amelybe 25 beteget vontak be, 12-18 hónapos fenntartó kezelés után a Replagal a szív tömegének szignifikáns csökkenését eredményezte ( $p < 0,001$ ). A Replagal mellett javult a myocardium kontraktilitása, csökkent az átlagos QRS-időtartam, és ezzel együtt az elektrokardiogramon csökkent a septalis szélesség. Két betegnél, akiknél jobb Tawara-szár-blokk állt fenn a kezelés megkezdésekor, a Replagal-kezelés során visszaállt a normál ingerületvezetés a vizsgálatok alatt. A későbbi nyílt vizsgálatokban az echokardiográfia a kiinduláshoz képest a balkamra tömegének jelentős csökkenését mutatta 24-36 hónapos Replagal-kezelés során, Fabry-kórban szenvedő férfi- és nőbetegeknél egyaránt. A 24-36 hónapos Replagal-kezelés során a Fabry-kórban szenvedő férfi- és nőbetegeknél az echokardiográfiával kimutatott balkamra-tömegcsökkenés a NYHA-, illetve a CCSA-osztályozás szerint a tünetek jelentős javulásával járt a vizsgálat megkezdésekor súlyos szívelégtelenségben szenvedő vagy anginás tüneteket mutató Fabry-kóros betegeknél.

A placebóval összehasonlítva, a Replagal-kezelés a Gb3 felhalmozódását is csökkentette. A kezelés első 6 hónapját követően átlagosan kb. 20–50%-os csökkenés volt észlelhető a plazma, vizeletüledék, a máj-, vese- illetve szívbiopszia-mintákban. A kezelés 12–18 hónapja után 50–80%-os csökkenés volt mérhető a plazma és a vizeletüledék-mintákban. A metabolikus hatáshoz klinikailag jelentős súlygyarapodás, fokozódó verejtékezés és fokozódó energia társult. A Replagal klinikai hatásainak megfelelően, az enzimmel történt kezelés számos sejttípusban, így a vese glomeruláris és tubuláris sejteiben, a renalis kapilláris endothelsejteken (a szív és a bőr kapilláris endothelsejtjeit nem vizsgálták), valamint a cardialis myocytákban, csökkentette a Gb3 felhalmozódását. Fabry-kórban szenvedő fiúbetegeknél a plazma Gb3-szintje 6 havi 0,2 mg/ttkg-os Replagal-kezelés után 40–50%-kal csökkent, és e csökkenés összesen 11 betegnél, összesen 4 éves kezelés után is megmaradt.

A Replagal-infúzió otthoni beadása megfontolható az infúziót jól toleráló betegeknél.

#### Gyermekek és serdülők

Fabry-kórban szenvedő,  $\geq 7$  éves korú fiúbetegeknél a hiperfiltráció lehet a vesebetegség általi érintettség első jele. A Replagal-kezelés megkezdése után 6 hónapon belül megfigyelhető volt a hipernormális eGFR csökkenése. Az egyéves, minden második héten 0,2 mg/ttkg-os adagban alkalmazott alfa-agalzidáz-kezelés után a rendellenesen magas eGFR  $143,4 \pm 6,8$ -ról  $121,3 \pm 5,6$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>-re csökkent ebben az alcsoportban, illetve az eGFR-értékek a normális tartományban stabilizálódtak a négy évig tartó, 0,2 mg/ttkg-os adagban alkalmazott Replagal-terápia hatására, akárcsak a nem hiperfiltrátorok eGFR-értékei.

A  $\geq 7$  éves korú fiúbetegeknél a szívfrekvencia-variabilitás a vizsgálat megkezdésekor kóros volt, és 15 fiúbetegnél a hat hónapig tartó Replagal-kezelés után javult. Ez a javulás fennmaradt a vizsgálat 9 fiúbeteg körében végzett, nyílt, hosszú távú, 6,5 évig tartó meghosszabbítása során, 0,2 mg/ttkg-os adagban alkalmazott Replagal-kezelés során. A kiinduláskor 9 gyermeknél a testmagasság<sup>2,7</sup> szerint kiigazított balkamrai tömegindex (left ventricular mass index, LVMI) a normális tartományban mozgott ( $< 39$  g/m<sup>2,7</sup> fiúbetegeknél). Az LVMI a balkamrai hipertrófiát jelző határérték alatt stabil maradt a 6,5 éves kezelés során. Egy második vizsgálatban 14,  $\geq 7$  éves gyermek körében a szívfrekvencia variabilitására vonatkozó eredmények konzisztensek voltak a korábbi eredményekkel. Ebben a vizsgálatban csak egyetlen betegnél volt jelen a kiinduláskor bal kamrai hipertrófia, amely stabil maradt.

A 0–7 éves kor közötti betegek esetében rendelkezésre álló kevés adat nem jelez specifikus biztonságossági problémákat.

*Vizsgálat olyan betegeknél, akik béta-agalzidázról Replagal-ra (alfa-agalzidázra) váltottak*

100 [előzetesen nem kezelt (n=29), vagy előzetesen béta-agalzidázzal kezelt, de Replagal-ra váltott (n=71)] beteget vizsgáltak nyílt, kontroll nélküli vizsgálatban, legfeljebb 30 hónapon át. Az elemzés során, a béta-agalzidázról átváltók körében 39,4%-nál számoltak be súlyos nemkívánatos hatásokról, míg a korábban nem kezelt betegek esetében ez 31,0%-ban fordult elő. A béta-agalzidázról

Replagal-ra váltott betegek biztonságossági profilja összhangban állt az egyéb klinikai vizsgálatban megfigyelt profillal. Infúzióhoz kapcsolódó reakciókat 9 beteg (31,0%) esetében figyeltek meg a korábban nem kezelt populációban, míg a gyógyszerert váltók körében 27 beteg (38,0%) esetében.

#### *Vizsgálat különböző adagolási rendekkel*

Az egyik nyílt elrendezésű, randomizált klinikai vizsgálatban az 52 hétig, minden második héten 0,2 mg/ttkg-mal intravénásan kezelt felnőttek ( $n = 20$ ) és azok között, akik hetente kaptak 0,2 mg/ttkg-ot ( $n = 19$ ) nem mutattak ki statisztikailag szignifikáns eltéréseket a balkamrai tömegindex vagy más végpontok (szívfunkciós státusz, vesefunkció és farmakodinámiás aktivitás) kiinduláshoz viszonyított átlagos változását illetően. Az összes kezelési csoportban a balkamrai tömegindex stabil maradt a vizsgálat kezelési időszaka alatt. A súlyos nemkívánatos hatások (SAE-k) kezelési csoportonkénti általános incidenciájából ítélve, a kezelési rend nem fejtett ki semmilyen nyilvánvaló hatást a különböző kezelési csoportok SAE-profiljára.

#### *Immunogenitás*

Az alfa-agalzidáz elleni antitestek jelenléte nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást a készítmény gyógyszerbiztonsági jellemzőire (pl. infúziós reakciók), illetve hatásosságára.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Felnőtt férfi betegek testtömeg-kilogrammonként 0,007 –0,2 mg enzimet kaptak egyszeri adagban, 20–40 perces infúzió formájában beadva, míg a nőbetegek 0,2 mg enzimet kaptak testtömeg-kilogrammonként, 40 perces infúzióban. A farmakokinetikai jellemzőket az enzim dózisa lényegében nem befolyásolta. Egy egyszeri 0,2 mg/ttkg-os dózis beadása után, az alfa-agalzidáz kétfázisú megoszlási és kiürülési profilt mutatott a keringésben. A férfi és nőbetegek esetében a farmakokinetikai jellemzők nem mutattak szignifikáns eltérést. Eliminációs felezési ideje  $108 \pm 17$  perc volt férfiak, és  $89 \pm 28$  perc nők esetében, míg a megoszlási térfogat mindkét nem esetében a testtömeg megközelítőleg 17%-a volt. A testtömegre vetített clearance 2,66, illetve 2,10 ml/perc/ttkg volt férfiaknál, illetve nőknél. Mivel az alfa-agalzidáz farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak nőknél és férfiaknál, a főbb szervek szöveteiben a szöveti megoszlás várhatóan szintén összehasonlítható a férfi- és nőbetegeknél.

Hat hónapos Replagal-kezelés után a 28 férfibeteg közül 12-nél változtak meg a farmakokinetikai jellemzők, köztük a clearance számottevően megnőtt. Ezek a változások alacsony titerű alfa-agalzidáz-ellenes antitestek megjelenésével társultak, de a vizsgált betegeknél nem tapasztaltak a biztonságosságra vagy a hatásosságra gyakorolt, klinikailag jelentős hatásokat.

A Fabry-kórban szenvedő férfiktól a dózis beadása előtt és után vett májbiopsziás minták elemzése alapján a szöveti felezési időt több mint 24 órára becsülték, és a beadott enzim mennyiségének – a becslések szerint – 10%-a került felvételre a májban.

Az alfa-agalzidáz fehérje. Nem valószínű, hogy fehérjékhez kötődik. Valószínű, hogy a lebomlása az egyéb proteineknel ismert úton történik, azaz peptidhidrolízissel. Nem valószínű, hogy az alfa-agalzidáz interakcióba lép más gyógyszerekkel.

#### Vesekárosodás

Az alfa-agalzidáz renális eliminációja valószínűleg a kiválasztódás jelentéktelen útja, mivel a farmakokinetikai jellemzőket nem befolyásolja a veseműködés romlása.

#### Májkárosodás

Mivel a metabolizmus valószínűleg peptidhidrolízis útján történik, nem valószínű, hogy a májműködési zavarok klinikailag jelentős módon befolyásolnák az alfa-agalzidáz farmakokinetikáját.

## Gyermekek és serdülők

A 7-18 éves gyermekeknél a 0,2 mg/kg-os adagban alkalmazott Replagal gyorsabban ürült ki a keringésből, mint a felnőttek esetében. Az átlagos Replagal-clearance 7-11 éves gyermekeknél 4,2 ml/perc/kg, 12-18 éves serdülőknél 3,1 ml/perc/kg, és felnőtteknél 2,3 ml/perc/kg volt. A farmakodinámiás adatok szerint a Replagal 0,2 mg/kg-os adagja mellett a plazma-Gb3-csökkenés többé-kevésbé hasonló a serdülők és a fiatal gyermekek esetében (lásd 5.1 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az – ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Genotoxicitás és karcinogén hatás nem várható. A reprodukciós toxicitási vizsgálatok nőtény patkányoknál és nyulaknál nem mutattak a terhességre és a fejlődő foetusra gyakorolt hatást. Nem végeztek vizsgálatokat a szülés lefolyásával, illetve a peri/post-natalis fejlődéssel kapcsolatban. Nem ismert, hogy a Replagal átjut-e a placentán.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát  
Poliszorbát 20  
Nátrium-klorid  
Nátrium-hidroxid  
Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év.

Az alkalmazás során a kémiai és fizikai stabilitás 24 óráig igazolt 25 °C-on.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználó felel az alkalmazást megelőző tárolási időért és feltételekért, ami 2 – 8 °C-on általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált, aszeptikus körülmények között történt.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

3,5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 5 ml-es (I. típusú) injekciós üvegben fluorgyantával bevont butil gumidugóval, egyrészes alumíniumkupakkal és lepattintható (ún. flip-off) védőlappal. A doboz 1 db, 4 db vagy 10 db injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

- Számolja ki a dózist és az ehhez szükséges Replagal injekciós üvegek számát.
- A dózis kizárólag a kezelőorvos irányítása mellett módosítható.
- Hígítsa fel a szükséges Replagal-koncentrátum teljes mennyiségét 100 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióban. Ügyelni kell az elkészített oldat sterilítésének biztosítására, mivel a Replagal nem tartalmaz tartósítószer, illetve bakteriosztatikus anyagot. Aszeptikus módszert kell alkalmazni. Hígítás után az oldatot óvatosan össze kell keverni, rázni nem szabad.
- Mivel a készítmény tartósítószer nem tartalmaz, ajánlott a gyógyszer beadását a hígítást követően a lehető leghamarabb megkezdeni (lásd 6.3 pont).
- Beadás előtt meg kell nézni, hogy az oldat nem tartalmaz-e csapadékot vagy nem mutat-e elszíneződést.
- Csak egyszeri alkalommal használható fel. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

#### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

#### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/01/189/001-003

#### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. augusztus 3.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. július 28.

#### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)  
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK  
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK  
TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS  
KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK  
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI  
ENGEDÉLY ESETÉBEN**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS>A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2. moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha a PSUR benyújtásának és az RMP frissítésének dátuma egybeesik, azok egyszerre benyújthatók.

### **• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A MAH-nak egyeztetnie kell az adott ország illetékes hatóságával a Replagal önadagolásához használt tájékoztató anyagok tartalmáról és formájáról, ideértve a tájékoztatás eszközét, a terjesztés módjait és a program bármely egyéb aspektusát is.

A Replagal használatát segítő tájékoztató anyagok célja, hogy útmutatást nyújtsanak az infúzióval összefüggő reakciók és az önadagolás/otthoni infúzió miatti gyógyszerelési hibák kockázatának kezeléséhez.

A MAH-nak gondoskodnia kell arról, hogy minden tagállamban, ahol a Replagal forgalomba kerül, mindazon egészségügyi szakemberek, illetve betegek/gonдозók számára, akik a Replagalt várhatóan felírják, kiadják vagy használják, elérhető/biztosított legyen az alábbi tájékoztató csomag:

- Útmutató egészségügyi szakemberek számára a Replagal önadagoláshoz;
- Útmutató betegek/gonдозók/egészségügyi szakemberek számára a Replagal önadagoláshoz.

A Replagal önadagolásához egészségügyi szakemberek számára készült útmutatónak az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Ellenőrzőlista a beteg alkalmasságának meghatározásához az otthoni infúziós önadagolást megkezdése előtt:
  - A beteg elegendő számú egymást követő infúziós kezelést kapott a klinikán, amelyeket jól tolerált (nem voltak infúzióval összefüggő reakciói).
  - A beteg egészségi állapota stabil.
  - A beteg korábban is betartotta az infúzióbeadás ütemtervét.
  - A beteg egyetért azzal, hogy otthon kapja a Replagalt.
  - A beteg és/vagy a gonдозója tájékoztatást kapott a vonatkozó kockázatokról, a potenciális szövődményekről, illetve arról, hogy folyamatosan nyíltan kell kommunikálnia a kezelőorvossal, emellett megkapta a sürgősségi ellátás elérhetőségi adatait is.
  - A beteg és/vagy a gonдозója megfelelő tájékoztatást kapott az önadagolás kockázatairól, és tisztában van azokkal.
  - A beteg otthona biztonságos (tisza, higiénikus, megfelelő tárolóhely áll rendelkezésre a készlet, a gyógyszer és a sürgősség esetén alkalmazandó készítmények elhelyezésére), és megfelelően felszerelt.
  - Problémák esetére gyors és megbízható kommunikációs intézkedéseket dolgoztak ki.

- Az egészségügyi szakembernek gondoskodnia kell azon gyógyszerek felírásáról és használatra kész elérhetőségéről, amelyek sürgősség esetén szükség szerint bármilyen kockázat enyhítésére szolgálnak, és tájékoztatnia kell a beteget/gondozóját azok használatának módjáról.
- Tájékoztatás annak fontosságáról, hogy a beteg mellett mindig legyen gondozó vagy egy olyan felelős felnőtt személy, aki szükség esetén azonnal értesíteni tudja Önt, a kezelőorvost vagy a sürgősségi ellátást nyújtó rendelőt.
- Részletes tájékoztatást kell nyújtani a beteg/gondozója számára az infúzióval összefüggő és túlérzékenységi reakciók, a gyógyszerelési hibák és a nemkívánatos események azonosításáról és kezeléséről.
- Részletes tájékoztatást kell nyújtani a beteg/gondozója számára a Replagal beadási eljárásáról, valamint az adagolásról és az infúzió sebességéről, amelyeket az Infúziós naplóban is rögzíteni kell.
- Hangsúlyozni kell a beteg/gondozója felé annak fontosságát, hogy az infúzió beadása idején vagy az után bekövetkező bármilyen eseményről tájékoztassa Önt, a kezelőorvosát, és az Infúziós naplóban is rögzítse azt.
- Az Infúziós naplót a Replagal önadagolása során végig kétirányú kommunikációs eszközként kell használni.

A Replagal önadagolásához a betegek/gondozók/egészségügyi szakemberek számára készült útmutatónak az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Tájékoztatás annak fontosságáról, hogy a beteg mellett mindig legyen gondozó vagy egy olyan felelős felnőtt személy, aki szükség esetén azonnal értesíteni tudja a kezelőorvost vagy a sürgősségi ellátást nyújtó rendelőt.
- A Replagal helyes előkészítési és beadási technikájára vonatkozó leírás, a megfelelő aszeptikus technikát is beleértve.
- Az orvos által felírt adagolás és infúziósebesség betartásának fontossága.
- Otthon mindig használatra készen rendelkezésre kell állnia az orvosa által felírt, infúziót előkészítő és az infúzióval összefüggő reakciók kezelésére szolgáló összes gyógyszernek. Az infúziót előkészítő gyógyszerekre és az infúzióval összefüggő súlyos reakciók kezelésére vonatkozó utasításokat fontos követni.
- Tájékoztatás az infúzióval összefüggő reakciók jeleiről és tüneteiről, valamint tünetek esetén a mellékhatások (ADR) kezelésére szolgáló javasolt intézkedésekről.
- Az Infúziós napló célja, hogy nyilvántartsa az ajánlott Replagal-infúziókat; elősegítse a beteg egészségi állapotának rendszeres monitorozását bármilyen, a készítményhez kapcsolódó infúzióval összefüggő reakció dokumentálásával, beleértve az allergiás jellegű túlérzékenységi reakciókat is az infúzió előtt, alatt vagy után, valamint az esetleges gyógyszerelési hibákat.

#### **E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

Nem értelmezhető.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ CSOMAGOLÁS / 3,5 ML-ES INJEKCIÓS ÜVEG**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Replagal 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
alfa-agalzidáz

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

3,5 mg alfa-agalzidázt tartalmaz injekciós üvegenként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,  
poliszorbát 20,  
nátrium-klorid,  
nátrium-hidroxid,  
injekcióhoz való víz  
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

1 × 3,5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz injekciós üvegenként  
4 × 3,5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz injekciós üvegenként  
10 × 3,5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz injekciós üvegenként

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**3,5 ML-ES INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Replagal 1 mg/ml steril koncentrátum  
alfa-agalzidáz  
iv.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

3,5 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: információk a felhasználó számára

### Replagal 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz alfa-agalzidáz

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Replagal, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Replagal alkalmazása előtt
3. Hogyan alkalmazzák a Replagal-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Replagal-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Replagal és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Replagal hatóanyaga az alfa-agalzidáz (1 mg/ml). Az alfa-agalzidáz a humán  $\alpha$ -galaktozidáz-enzim egy formája. Előállításuk úgy történik, hogy aktiválják az  $\alpha$ -galaktozidáz A génjét a sejtekben. Az enzimet ezt követően eltávolítják a sejtekből, és steril koncentrátumot készítenek belőle oldatos infúzióhoz.

A Replagal olyan felnőtt betegek, valamint 7 éves kort betöltött gyermekek, illetve serdülők kezelésére alkalmazható, akiknél igazolták a Fabry-kór fennállását. Hosszú távú enzimpótló kezelésként alkalmazzák azokban az esetekben, így a Fabry-kór esetén is, amikor a szervezetben az enzim hiányzik, vagy szintje alacsonyabb a normálisnál.

6 hónapos kezelés után a Replagal jelentősen csökkentette a betegek fájdalmát a placebóval (hatóanyagot nem tartalmazó készítménnyel) kezelt betegekhez viszonyítva. A Replagal csökkentette a balkamra tömegét a placebóval kezelt betegekhez viszonyítva. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a betegség tünetei javulnak, vagy a betegség kezd stabilizálódni.

#### 2. Tudnivalók a Replagal alkalmazása előtt

##### Ön nem kaphat Replagal-t

- Ha allergiás az alfa-agalzidázra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Replagal alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha az infúzió beadása közben vagy után bármelyik tünet jelentkezik önnél, azonnal közölje orvosával:

- magas láz, hidegrázás, izzadás, szapora szívverés;

- hányás;
- szédülés;
- csalánkiütés;
- a kéz, a láb, a boka, az arc, az ajkak, a száj vagy a torok duzzanata, ami nyelési vagy légzési nehézséggel járhat.

Kezelőorvosa átmenetileg (5–10 percre) leállíthatja az infúziót, míg a tünetek meg nem szűnnek, majd ezt követően újraindíthatja.

Kezelőorvosa más gyógyszerekkel kezelheti a tüneteket (antihisztaminok vagy kortikoszteroidok). A legtöbb esetben a tünetek megjelenése ellenére is beadhatják önnek a Replagal-t.

Amennyiben súlyos allergiás (anafilaxiás) reakció jelentkezik, a Replagal alkalmazását azonnal meg kell szakítani, és kezelőorvosának meg kell kezdenie a megfelelő kezelést.

Lehetséges, hogy a Replagal-kezelés az Ön szervezetében ellenanyag-termelést indít be, ez azonban nem gátolja meg a Replagal hatását, és az ellenanyagok az idő múlásával eltűnhetnek.

Amennyiben Önnek előrehaladott vesebetegsége van, azt érezheti, hogy a Replagal – korlátozottan – hat a veséire. A Replagal alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

## **Gyermekek**

A 0–6 éves korú gyermekek esetében korlátozottak a tapasztalatok, ezért ebben a korcsoportban nem adható adagolásra vonatkozó javaslat.

## **Egyéb gyógyszerek és a Replagal**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha klorokint, amiodaront, benokint vagy gentamicint tartalmazó gyógyszereket szed. Elméletileg fennáll a csökkent alfa-agalazidáz-aktivitás kockázata.

## **Terhesség és szoptatás**

A Replagal hatásának kitett terhességekkel kapcsolatban rendelkezésre álló, erősen korlátozott klinikai adatok nem utalnak az anyára vagy az újszülöttre gyakorolt nemkívánatos hatásra.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Replagal-kezelés alatt vezethet járművet és kezelhet más gépeket.

## **A Replagal nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 14,2 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,7%-ának felnőtteknél.

## **Nyomonkövethetőség**

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát az Önt kezelő egészségügyi szakembernek egyértelműen kell feltüntetnie. Amennyiben kérdése van, beszéljen a kezelését végző egészségügyi szakemberrel.

### **3. Hogyan alkalmazzák a Replagal-t?**

Ezt a gyógyszert megfelelően képzett személyzet adhatja be, illetve felügyelheti annak alkalmazását. Ők számítják ki az Ön által kapott adagot is. A kezelőorvos felügyelete mellett a Replagal önadagolással is beadható (Ön vagy a gondozója által) a kezelőorvos és/vagy az ellátását végző egészségügyi szakember által nyújtott képzést követően. Önadagolás egy felelős felnőtt személy jelenlétében végezhető.

Az infúzió ajánlott adagja testtömegkilogrammonként 0,2 mg. Ez megközelítőleg 14 mg vagy 4 injekciós üveg Replagal-t jelent egy átlagos testtömegű (70 kg-os) személy esetében.

#### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

A 7–18 éves korú gyermekek esetében kéthetente beadott 0,2 mg/testtömeg-kilogrammos adag alkalmazható.

Gyermekeknél és serdülőknél nagyobb valószínűséggel alakulhat ki infúzióval kapcsolatos reakció, mint a felnőtteknél. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha infúzió közben bármilyen mellékhatást tapasztal.

#### **Az alkalmazás módja**

Beadás előtt a Replagal-t fel kell hígítani 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatban. A hígítás után a Replagal-t vénába adják. Ez rendszerint az Ön kari vénájába történik.

Az infúziót kéthetente kell kapnia.

A Replagal vénába történő beadása 40 percet vesz igénybe kezelésenként. Az Ön gyógykezelését a Fabry-kór kezelésében jártas szakember fogja felügyelni.

Önadagolás esetén a megadott adag és infúziósebesség nem módosítható a kezelőorvos beleegyezése nélkül.

#### **Ha az előírtnál több Replagal-t alkalmazott**

Ha úgy gondolja, az előírtnál több Replagal-t alkalmazott, vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.

#### **Ha az előírtnál kevesebb Replagal-t alkalmazott**

Ha úgy gondolja, az előírtnál kevesebb Replagal-t alkalmazott, vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.

#### **Ha elfelejtette alkalmazni a Replagal-t**

Ha kihagyott egy Replagal-infúziót, vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Replagal alkalmazását**

Ne hagyja abba a Replagal alkalmazását anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha Ön súlyos allergiás reakciót (anafilaxiás típusú reakciót) tapasztal, a Replagal alkalmazását azonnal felfüggesztik, és kezelőorvosának el kell indítania a megfelelő kezelést.

A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepesen súlyos. 10 beteg közül több mint 1-nél („nagyon gyakori” gyakoriságú) reakció léphet fel a Replagal infúzió beadása alatt vagy utána (infúzióval kapcsolatos reakció). A reakció során hidegrázás, fejfájás, hányinger, láz, fáradtság, bizonytalanságérzés, nehézlégzés, reszketés, köhögés és hányás jelentkezhet. Egyes mellékhatások azonban súlyosak is lehetnek, és szükségessé válhat kezelésük. A infúzióval kapcsolatos, szívet érintő reakciók, ideértve a szívizom-iszkémiát és a szívelégtelenséget, a szívstruktúrákat érintő Fabry-kórban szenvedő betegeknél fordulhatnak elő („nem ismert” gyakoriságú [a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg]). Orvosa átmenetileg leállíthatja az infúziót (5-10 percre), amíg a tünetek el nem múlnak, majd újra elindítja az infúziót. Előfordulhat az is, hogy kezelőorvosa más gyógyszerekkel (antihisztaminokkal vagy kortikoszteroidokkal) kezeli a tüneteket. A legtöbb esetben akkor is kaphatja a Replagal-t, ha ezek a tünetek előfordulnak.

Egyéb mellékhatások felsorolása

Nagyon gyakori: (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- a szövetek duzzanata (például lábak, karok esetében);
- a kéz vagy a láb ujjainak a zsibbadása, érzéketlensége vagy fájdalma;
- fülzúgás;
- szívdobogásérzés;
- torokfájás;
- hasi fájdalom, hasmenés;
- bőrkiütés;
- hátfájalom vagy végtagfájdalom, izomfájdalom, ízületi fájdalom;
- mellkasi fájdalom, megfázásos tünetek, láz, hányinger.

Gyakori: (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- az ételek ízének megváltozása, meghosszabbodott alvási időszak;
- könnyezés;
- súlyos fülzúgás;
- szaporább szívverés, szívritmuszavarok;
- megemelkedett vérnyomás, alacsony vérnyomás, arcpiír (kivörösödés);
- rekedtség, a torok szorító érzése, orrfolyás;
- hastájéki kényelmetlenségérzés;
- akne, vörös, viszkető vagy foltos bőr, fokozott izzadás;
- kellemetlen érzés az izmokban és csontokban, a végtagok vagy az ízületek duzzanata;
- túlérzékenység
- a mellkas szorító érzése, energiahány fokozott érzése, hidegérzet vagy melegségérzés, influenzaszerű tünetek, kényelmetlenségérzés.

Nem gyakori: (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- súlyos allergiás (anafilaxiás típusú) reakció;
- rendellenes pislogási reflex;
- szaporább szívverés;
- a vér alacsony oxigénszintje és letapadó torokváladék;
- a szagok érzékelésének megváltozása;
- a bőr alatt összegyűlő folyadék a testrészek duzzanatához, illetve a bőr (például lábakon jelentkező) csipkészerű elszíneződéséhez vezethet;
- elnehezülés érzése;

- az injekció beadási helyén jelentkező bőrkiütés.

## **Gyermekek és serdülők**

A gyermekek esetében jelentett mellékhatások általában hasonlóak voltak azokhoz, amelyeket felnőttek esetében jelentettek. Az infúzióval kapcsolatos reakciók (láz, nehézlégzés, mellkasfájdalom) és a fájdalom rosszabbodása azonban gyakrabban fordult elő, mint a felnőtteknél.

## **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Replagal-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Ne alkalmazza a Replagal-t, ha elszíneződést vagy bármilyen szennyeződést észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Replagal?**

- A készítmény hatóanyaga az alfa-agalzidáz. A Replagal milliliterenként 1 mg alfa-agalzidázt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, poliszorbát 20, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz

A Replagal nátriumot tartalmaz, lásd 2. pont.

### **Milyen a Replagal külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Replagal egy koncentrátum oldatos infúzióhoz. A gyógyszer 3,5 mg alfa-agalzidázt tartalmazó 3,5 ml-es injekciós üvegekben áll rendelkezésre. A csomagok 1 db, 4 db vagy 10 db injekciós üveget tartalmaznak. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **A gyártó**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszeréről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

---

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

### **Az alkalmazással, tárolással és megsemmisítéssel kapcsolatos előírások**

A Replagal-kezelést olyan orvosnak kell felügyelnie, aki járatos a Fabry-kórnak vagy egyéb veleszületett metabolikus megbetegedéseknek a kezelésében.

A Replagal-t testtömegkilogrammonként 0,2 mg-os dózisban kell alkalmazni, kéthetente 40 perces infúzióban.

1. Számolja ki a dózist és az ehhez szükséges Replagal injekciós üvegek számát.
2. Hígítsa fel a szükséges Replagal-koncentrátum teljes mennyiségét 100 ml 9 mg/ml nátrium-klorid-infúzióban (0,9 m/v%). Ügyelni kell arra, hogy az elkészített oldat steril maradjon, mivel a Replagal nem tartalmaz tartósítószer, illetve bakteriosztatikus anyagot; aszeptikus módszert kell alkalmazni. Hígítás után az oldatot óvatosan össze kell keverni, rázni nem szabad.
3. Beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy az oldat nem tartalmaz-e látható csapadékot, vagy nem mutat-e elszíneződést.
4. Az infúziós oldatot 40 perc alatt kell beadni egy belső szűrőt tartalmazó infúziós szereléken keresztül. Mivel a készítmény tartósítószer nem tartalmaz, ajánlott a gyógyszer beadását a lehető leghamarabb megkezdeni. A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása azonban 24 óráig igazolt, 25 °C hőmérsékleten.
5. Tilos a Replagal-t ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más gyógyszerrel együtt beadni.
6. Csak egyszeri használatra. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.