

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Replagal, 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af innrennslisþykkni inniheldur 1 mg af agalsíðasa alfa*.

Hvert hettuglas með 3,5 ml af þykkni inniheldur 3,5 mg af agalsíðasa alfa.

*agalsíðasi alfa er mannapróteinið α -galaktósíðasi A, sem hefur verið unnið í mannafrumulínu með erfðatækniaðferðum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 14,2 mg af natríum í hverju hettuglasi.

Lyfið inniheldur 0,836 mg af pólýsorbati 20 í hverju hettuglasi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Replagal er ætlað til að bæta upp ensímskort í langtímameðferð sjúklinga með staðfesta sjúkdómsgreiningu á Fabry-sjúkdómi (skort á α -galaktósíðasa A).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Replagal skal fara fram undir eftirliti læknis með reynslu af meðhöndlun sjúklinga með Fabry-sjúkdóm eða aðra arfgenga efnaskiptasjúkdóma.

Skammtar

Miða ber skammtinn við 0,2 mg Replagal á hvert kg líkamsþyngdar á tveggja vikna fresti með innrennsli yfir 40 mínútna tímabil.

Sérstakir hópar

Aldraðir sjúklingar

Rannsóknir á sjúklingum yfir 65 ára aldri hafa ekki verið gerðar, og er að svo stöddu ekki hægt að mæla með neinni tiltekinni skömmtun handa slíkum sjúklingum þar sem ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi lyfsins og verkun.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Þótt sjúklingur sé með skerta nýrnastarfsemi þarf ekki að breyta skammtinum þess vegna.

Þegar fyrir hendi er umtalsverður nýrnaskaði (áætlaður gaukulsíunarhraði, eGFR < 60 ml/mín.) getur svörun nýrnanna við ensímuppbótarmeðferð verið takmörkuð. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga í skilun eða eftir nýrnaígræðslu, og ekki er mælt með neinum breytingum á skömmtun.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Replagal hjá börnum á aldrinum 0 til 6 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Í klínískum rannsóknum á börnum (7-18 ára) sem fengu 0,2 mg/kg af Replagal aðra hverja viku kom ekkert óvænt í ljós hvað öryggi áhrærir (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Gefa skal innrennslisvökvann á 40 mínútum í dreypi með innbyggða síu.

Gefið ekki Replagal samtímis öðrum efnum með sama innrennsli.

Fyrir sjúklinga sem þola innrennslið vel má íhuga gjöf Replagal með innrennsli í heimahúsi og að sjúklingurinn gefi sér lyfið sjálfur með ábyrgan fullorðinn einstakling viðstaddan eða að umönnunaraðili sjúklings gefi lyfið (sjálfstæð lyfjagjöf). Ákvörðun um gjöf með innrennsli í heimahúsi og/eða sjálfstæða lyfjagjöf skal tekin eftir mat og ráðleggingar meðferðarlæknisins.

Sjúklingur og/eða umönnunaraðili eiga að fá viðeigandi þjálfun hjá meðferðarlækni og/eða hjúkrunarfræðingi áður en sjálfstæð lyfjagjöf er hafin. Skammtur og innrennslishraði á að haldast stöðugt í heimahúsi og ekki á að gera breytingar án eftirlits heilbrigðisstarfsmanns. Meðferðarlæknir skal hafa náð eftirlit með sjálfstæðri lyfjagjöf.

Ef sjúklingur finnur fyrir aukaverkunum við gjöf með innrennsli í heimahúsi/sjálfstæða lyfjagjöf skal hætta innrennsli tafarlaust og leita til heilbrigðisstarfsmanns. Næstu innrennsli gæti þurft að gefa á sjúkrahúsi/læknastofu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmislík viðbrögð sem tengjast innrennsli

13,7% fullorðinna sjúklinga sem meðhöndlaðir hafa verið með Replagal í klínískum rannsóknum hafa fundið fyrir ofnæmislíkum viðbrögðum sem tengjast innrennsli. Hjá 4 af 17 sjúklingum á barnsaldri (23,5%) ≥ 7 ára sem tóku þátt í klínískum rannsóknum varð vart við að minnsta kosti eitt innrennslistengt viðbragð á 4,5 ára meðferðartímabili (meðaltímalengd u.þ.b. 4 ár). Hjá 3 af 8 sjúklingum á barnsaldri (37,5%) < 7 ára varð vart við að minnsta kosti eitt innrennslistengt viðbragð meðan fylgst var með þeim að meðaltali í 4,2 ár. Í heildina var hlutfall innrennslistengdra viðbragða marktækt lægra meðal kvenna en karla. Algengustu einkennin hafa verið hrollur, höfuðverkur, velgja, hiti, hitaroði og þreyta. Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum tengdum innrennsli; meðal einkenna sem greint hefur verið frá eru sótthiti, hrollur, hraðtaktur,

ofsakláði, velgja/uppköst, ofsabjúgur með þrengslum í kverkum, sögi og þrota í tungu. Önnur einkenni sem tengjast innrennsli eru m.a. sundl og óhófleg svitamyndun. Við endurskoðun á aukaverkunum á hjarta kom í ljós að innrennslisviðbrögð geta haft í för með sér álag á blóðrásina og þannig framkallað meintilvik í hjarta hjá sjúklingum sem þegar eru með merki um Fabry-sjúkdóm í hjartanu.

Viðbrögð sem tengjast innrennsli hafa yfirleitt gert vart við sig á fyrstu 2-4 mánuðum eftir að Replagal meðferð hófst þó að einnig hafi verið greint frá því að þau hafi hafist síðar (eftir 1 ár). Þessi áhrif hafa minnkað með tímanum. Ef væg eða miðlungi alvarleg bráðaviðbrögð sem tengjast innrennsli koma fram verður að leita læknis strax og gera viðeigandi ráðstafanir. Gera má hlé (í 5 til 10 mínútur) á innrennsli þangað til einkennin minnka, og byrja síðan aftur. Væg og skammvinn áhrif þurfa e.t.v. enga læknismeðferð og óþarft getur verið að hætta við innrennslið. Þar að auki gæti fyrirbyggjandi meðferð til inntöku eða í bláæð með andhistamínum og/eða barksterum, 1 til 24 tímum fyrir innrennsli, komið í veg fyrir viðbrögðin hjá þeim sjúklingum sem þurftu meðferð vegna einkenna.

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð. Ef alvarleg ofnæmis- eða bráðafnæmisviðbrögð koma fram ber strax að hætta Replagal-gjöfni og hefja viðeigandi meðferð. Fara skal að eftir því sem viðtekið er um bráðameðferð í læknisfræði hverju sinni.

Mótefni gegn próteininu

Eins og alltaf getur komið fyrir þegar próteinlyf eru notuð, geta sjúklingar myndað mótefni gegn próteininu. Vart hefur orðið myndunar IgG mótefnis í lágum styrk hjá u.þ.b. 24% karlkyns sjúklinga sem fengið hafa Replagal. Á grundvelli takmarkaðra upplýsinga hefur þetta hlutfall reynst vera lægra (7%) hjá karlsjúklingum á barnsaldri. Svo virtist sem IgG mótefnin mynduðust eftir u.þ.b. 3-12 mánaða meðferð. Eftir 12 til 54 mánaða meðferð voru 17% sjúklinga sem hlutu meðferð með Replagal enn mótefnajákvæðir en 7% sýndu einkenni um að þeir væru að byggja upp ónæmisþol, sem markaðist af því að styrkur IgG mótefna hvarf með tímanum. Hin 76% voru neikvæð við mótefnisprófun allan tímann. Hjá sjúklingum á barnsaldri >7 ára mældist 1/16 karlkyns sjúklingum jákvæður í prófun fyrir IgG-mótefnum gegn agalsíðasa alfa meðan á rannsókninni stóð. Engin aukning á tíðni aukaverkana fannst hjá þessum sjúklingi. Hjá sjúklingum á barnsaldri <7 ára mældist 0/7 karlkyns sjúklingum jákvæður í prófun fyrir IgG-mótefnum gegn agalsíðasa alfa. Í klínískum rannsóknum hefur verið tilkynnt um að mjög takmarkaður fjöldi sjúklinga hafi verið á mörkunum að mælast jákvæður fyrir IgE mótefni án þess að því fylgdi bráðafnæmi.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Þegar fyrir hendi er mikill nýrnaskaði getur orðið takmarkaður bati í nýrum við meðferð til að bæta upp ensímskort, hugsanlega vegna undirliggjandi meinafræðilegra breytinga sem ekki verður við snúið. Í slíkum tilvikum helst skortur á nýrnastarfsemi innan þess bils sem gera má ráð fyrir við náttúrulega framvindu sjúkdómsins.

Natríum

Lyfið inniheldur 14,2 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,7% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Pólýsorbát 20

Lyfið inniheldur 0,836 mg af pólýsorbati 20 í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,22 mg/ml. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Forðast ber að gefa Replagal á sama tíma og klórókín, amíódarón, benókín eða gentamicín þar eð þau efni geta hamlað virkni α -galaktósíðasa inni í frumum.

Af því að α -galaktósíðasi A er ensím, má telja ólíklegt að hann valdi milliverkunum milli lyfja fyrir milligöngu kýtokróms P450. Í klínískum rannsóknum fengu flestir sjúklingar lyf við taugaverkjum (eins og karbamazepín, fenýtóín og gabapentín) án þess að einkenna um milliverkanir yrði vart.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Afar takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um meðgöngur þar sem Replagal hefur verið notað. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu eða fósturvísi-/fósturþroska þegar dýr fengu lyfið á skeiði líffæramyndunar (sjá kafla 5.3). Gæta skal varúðar við ávísun lyfsins til kvenna á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Replagal skilst út í brjóstamjólk. Gæta skal varúðar þegar lyfinu er ávísað meðan barn er á brjósti.

Frjósemi

Í æxlunarrannsóknum á karlkyns rottum komu ekki fram nein áhrif á frjósemi karldýra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Replagal hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá voru innrennslistengd viðbrögð sem komu fram í 13,7% fullorðinna sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Replagal í klínískum rannsóknum. Flestar aukaverkanir voru vægar eða miðlungs alvarlegar.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem greint var frá hjá þeim 344 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Replagal í klínískum rannsóknum, þar á meðal 21 sjúklingi með sögu um nýrnabilun á lokastigi, 30 sjúklingum á barnsaldri (≤ 18 ára) og 98 kvenkyns sjúklingum, og sem tilkynningar hafa borist um eftir markaðssetningu. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffæraakerfum og tíðni (mjög algengar $\geq 1/10$; algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$; sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Aukaverkanir þar sem tíðnin er sögð „tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)“ byggjast á tilkynningum sem borist hafa eftir markaðssetningu. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Miðað við þann fjölda sjúklinga, sem hér á í hlut, telst aukaverkun sjaldgæf ef hún kemur fram hjá einum þeirra. Fleiri en ein aukaverkun gat komið fram hjá sama sjúklingi.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa greinst við notkun algasíðasa alfa:

Tafla 1				
Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring	bjúgur í útlimum			
Taugakerfi	höfuðverkur, sundl, taugaverkir, skjálfti, minnkuð skynjun, náladoði	bragðskynstruflun, svefnsækni	lyktarglöp	
Augu		aukin táramyndun	minnkað glæruviðbragð	
Eyru og vöndarhús	eyrnasuð	versnað eyrnasuð		
Hjarta	hjartsláttar-ónot	hraðtaktur, gáttatíf	hraðsláttarglöp	hjartablóðþurrð, hjartabilun, aukaslög frá sleglum
Æðar		háþrýstingur, lágþrýstingur, hitaroði		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	mæði, hósti, nefkoksbólga, kokbólga	raddtruflun, þrengsli í kverkum, nefrennsli	minnkuð súrefnismettun, aukin seyting í efri öndunarvegi	
Meltingarfæri	uppköst, ógleði, kviðverkur, niðurgangur	ópægindi í kvið		
Húð og undirhúð	útbrot	ofsakláði, roði, kláði, þrymlabólur, óhófleg svitamyndun	ofnæmisbjúgur, hörundsblámi (livedo reticularis)	
Stoðkerfi og bandvefur	liðverkir, útlímaverkir, vöðvaverkir, bakverkur	ópægindi í stoðkerfi, þroti í útlimum, þroti í liðum	þyngslatilfinning	
Ónæmiskerfi		ofnæmi	bráðaofnæmisviðbrögð	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	brjóstverkur, kuldaðrollur, hiti, verkur, þróttleysi, þreyta	ópægindi fyrir brjósti, þreyta, hitatilfinning, kuldatilfinning, veikindi sem líkjast flensu, ópægindi, lasleiki	útbrot á stungustað	

Sjá einnig kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Meðal innrennslistengdra viðbragða sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu geta verið aukaverkanir frá hjarta (sjá einnig kafla 4.4), t.d. hjartsláttartruflanir (gáttatif, aukaslög frá sleglum, hraðsláttarglöp), hjartablóðþurrð og hjartabilun hjá sjúklingum með Fabry-sjúkdóm sem þegar hefur haft áhrif á hjartað. Algengustu innrennslistengdu viðbrögðin voru væg, þ.m.t. kuldahrollur, sótthiti, hitaroði, höfuðverkur, ógleði, mæði, skjálfti og kláði. Meðal innrennslistengdra einkenna geta einnig verið sundl, óhófleg svitamyndun, lágur blóðþrýstingur, hósti, uppköst og þreyta. Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmi.

Börn

Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum á barnsaldri (börnum og unglingum) voru almennt svipaðar þeim sem greint var frá hjá fullorðnum. Hins vegar voru fleiri tilvik um innrennslistengd viðbrögð (hita, mæði, brjóstverk) og versnun á verkjum.

Aðrir sjúklingahópar

Sjúklingar með nýrnasjúkdóm

Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með sögu um nýrnasjúkdóm á lokastigi voru svipaðar þeim sem greint var frá hjá sjúklingaþýðinu almennt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Í klínískum rannsóknum voru notaðir skammtar sem námu allt að 0,4 mg/kg og öryggi þeirra var í engu frábrugðið því þegar notaður er ráðlagður skammtur sem nemur 0,2 mg/kg aðra hverja viku.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf – Hvatar. ATC-flokkur: A16AB03.

Verkunarháttur

Fabry-sjúkdómur er truflun á geymslu glýkósíngólípíða sem stafar af ónógri starfsemi leysikornaensímsins α -galaktósídasa A, sem veldur uppsöfnun á glóbóttríaósýleramíði (Gb3 eða GL-3, einnig þekkt sem seramíðtríhexósíð (CTH)) sem er glýkósíngólípíð-hvarfefni þessa ensíms. Agalsíðasi alfa hvatar vatnssundrun Gb3 með því að kljúfa endaleif af galaktósa frá sameindinni. Sýnt hefur verið fram á að meðferð með ensíminu dregur úr uppsöfnun á Gb3 í mörgum frumugerðum, þar á meðal innanþekjufrumum og starfsvefjarfrumum. Agalsíðasi alfa hefur verið unninn í mannafrumulínu til að ná mannlegu glýkósýlamynstri sem getur haft áhrif á upptöku hans í mannósa-6-fosfatviðtökum á yfirborði markfrumna. Með vali á 0,2 mg/kg skammti (gefinn með innrennsli yfir 40 mínútna tímabil) fyrir klínískar skráningarrannsóknir var ætlunin að metta tímabundið mannósa-6-fosfatviðtakana til að koma í veg fyrir upptöku agalsíðasa alfa í lifur og auðvelda þannig dreifingu ensímsins til annarra vefja. Gögn frá sjúklingum benda til að a.m.k. 0,1 mg/kg þurfi til að lyfhrif náist.

Verkun og öryggi

Mat var lagt á öryggi og verkun Replagal í tveimur tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, og í framhaldsrannsóknum þar sem ljóst var að sjúklingar tóku lyfið. Tóku rannsóknirnar samtals til 40 sjúklinga sem höfðu verið greindir með Fabry-sjúkdóm á grundvelli klínískra og lífefnafræðilegra gagna. Sjúklingar fengu þann skammt sem mælt er með af Replagal: 0,2 mg/kg. 25 sjúklingar voru með í fyrri rannsókninni til loka og hófu þátttöku í framhaldsrannsókn. Eftir sex mánaða meðferð hafði dregið marktækt úr verkjum þeirra sem fengu Replagal samanborið við lyfleysuhópinn ($p = 0,021$), þegar notaður var viðurkenndur mælikvarði á sársauka („Brief Pain Inventory“). Þessu fylgdi marktæk minnkun á notkun lyfja við langvinnnum taugaverkjum og á dagafjölda sem verkjalyf var tekið. Í síðari rannsóknum á drengjum eldri en 7 ára reyndust verkir minnka eftir 9 og 12 mánaða meðferð með Replagal samanborið við grunngildi fyrir meðferð. Þessi verkjaminnkun viðhélst allan tímann í 4 ára meðferð með Replagal hjá 9 sjúklingum (7-18 ára).

Tólf til átján mánaða meðferð með Replagal leiddi til bættra lífsgæða (QoL), samkvæmt mælingum með vottuðum mæliaðferðum.

Eftir sex mánaða meðferð hafði Replagal komið í veg fyrir frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, samanborið við skerðingu hjá sjúklingum á lyfleysu. Niðurstöður úr meinafræðirannsóknum á nýrnasýnum sýndu marktæka aukningu á hlutfalli eðlilegra gaukla og marktæka minnkun á hlutfalli gaukla með mesangíalvíkkun hjá sjúklingum sem fengu Replagal, öfugt við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Eftir 12 til 18 mánaða viðhaldsmeðferð reyndist Replagal hafa bætt nýrnastarfsemi, metna sem inúlín gaukulsíunarhraði (GFR) um $8,7 \pm 3,7$ ml/mín. ($p = 0,030$). Meðferð til lengri tíma (í 48-54 mánuði) olli því að gaukulsíunarhraði varð stöðugur hjá karlsjúklingum sem voru með eðlilegan gaukulsíunarhraða við upphaf rannsóknarinnar (grunngildi: ≥ 90 ml/mín./ $1,73$ m²) og væga eða miðlungsalvarlega nýrnabilun (GFR 60 til < 90 ml/mín./ $1,73$ m²). Einnig varð hnignun á nýrnastarfsemi hægari og nýrnasjúkdómurinn ágerðist hægar yfir á lokastig hjá karlsjúklingum með Fabry-sjúkdóm og alvarlegri nýrnabilun (GFR 30 til < 60 ml/mín./ $1,73$ m²).

Í annarri rannsókn luku 15 sjúklingar með þykknaðan vinstri slegil sex mánaða rannsókn, þar sem borið var saman við lyfleysu, og hófu þátttöku í framhaldsrannsókn. Í samanburðarrannsókninni leiddi meðferð með Replagal til þess að þyngd vinstri slegils minnkaði um 11,5 g, metið með segulsneiðmyndun (MRI), en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu mældist meðalaukning á þyngd vinstri slegils 21,8 g. Auk þess hafði Replagal í fyrri rannsókninni, sem tók til 25 sjúklinga, líka valdið marktækri minnkun á vöðvamassa hjartans eftir 12 til 18 mánuði á viðhaldsmeðferð ($p < 0,001$). Replagal tengdist einnig bættri samdráttargetu hjartavöðvans, styttingu á meðaltali QRS-tíma ásamt minnkun á þykkt hjartaskiptar við hjartaómskoðun. Í rannsóknunum höfðu tveir sjúklingar haft hægra greinrof en það færðist í eðlilegt horf eftir Replagal-meðferðina. Opnar rannsóknir sem gerðar voru í kjölfarið leiddu í ljós marktæka minnkun á massa vinstri slegils frá grunngildi, metið með hjartaómskoðun, bæði hjá karl- og kvensjúklingum með Fabry-sjúkdóm á því 24 til 36 mánaða tímabili sem meðferð með Replagal varði. Minnkunin á massa vinstri slegils, sem vart varð í hjartaómskoðun bæði hjá karl- og kvensjúklingum með Fabry-sjúkdóm á þessu 24 til 36 mánaða tímabili, hafði í för með sér marktækan bata á einkennum, metinn samkvæmt kvörðum NYHA (New York Heart Association) og CCS (Canadian Cardiovascular Society), hjá Fabry-sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða einkenni um hjartaöng við upphaf rannsóknarinnar.

Borið saman við lyfleysu varð meðferðin með Replagal einnig til þess að draga úr uppsöfnun á Gb3. Eftir fyrstu sex mánuðina í meðferð kom fram lækkun til jafnaðar á bilinu frá u.þ.b. 20-50% í sýnum af blóðvökva, þvagbotnfalli, lifrarvef, nýrnavef og hjartavef. Eftir 12 til 18 mánaða meðferð kom fram 50-80% lækkun í blóðvökva og þvagi. Efnaskiptaáhrifin tengdust einnig klínískt marktækri þyngdaraukningu, aukinni svitamyndun og meiri þrótti. Í samræmi við klínísk áhrif Replagal leiddi meðferðin með ensíminu til lækkunar á Gb3 í mörgum frumutegundum, þar á meðal þekjufrumum í nýrnagauklum og nýrnapiplum, innanþekjufrumum í nýrnaháræðum (innanþekjufrumur í háræðum húðar og hjarta voru ekki skoðaðar) og hjartavöðvafrumum. Hjá karlsjúklingum á barnsaldri með Fabry-sjúkdóm minnkaði Gb3 í blóðvökva um 40-50% eftir 6 mánuði meðferðar með 0,2 mg/kg af Replagal og þessi minnkun hélst eftir 4 ár meðferðar hjá 11 sjúklingum.

Íhuga má að gefa innrennsli af Replagal heima fyrir ef sjúklingar þola innrennslið vel.

Börn

Hjá drengjum ≥ 7 ára með Fabry-sjúkdóm getur of mikil gegnsíun verið fyrsta merki um áhrif sjúkdómsins á nýru. Vart varð lækkunar á þessum óeðlilega mikla gaukulsíunarhraða innan 6 mánaða frá því að meðferð með Replagal hófst. Eftir eins árs meðferð með 0,2 mg/kg af agalsíðasa alfa aðra hverja viku lækkaði þessi óeðlilega mikli gaukulsíunarhraði úr $143,4 \pm 6,8$ í $121,3 \pm 5,6$ ml/mín./ $1,73 \text{ m}^2$ hjá þessu þýði og gaukulsíunarhraðinn varð stöðugur innan eðlilegra marka meðan á 4 ára meðferð með 0,2 mg/kg af Replagal stóð og það sama gildir um gaukulsíunarhraða hjá þeim sem aldrei fengu of mikla gegnsíun.

Hjá drengjum ≥ 7 ára með Fabry-sjúkdóm var breytileiki á hjartsláttartíðni óeðlilega mikill við upphaf rannsóknarinnar og batnaði eftir 6 mánuði Replagal-meðferðar hjá 15 drengjum. Sá bati hélst allan tímann í 6,5 ára meðferð með 0,2 mg/kg af Replagal í opinni, langtíma framhaldsrannsókn hjá 9 drengjum. Hjá 9 drengjum, þar sem þyngd vinstri slegils metin miðað við hæð^{2,7} var innan eðlilegra marka hjá börnum ($< 39 \text{ g/m}^{2,7}$ hjá drengjum) við upphaf rannsóknarinnar, hélst þyngd vinstri slegils stöðug undir mörkum fyrir þykknun vinstri slegils öll 6,5 meðferðarárin. Í annarri rannsókn á 14 sjúklingum ≥ 7 ára aldri samræmdust niðurstöður varðandi breytileika á hjartsláttartíðni fyrri niðurstöðum. Í þeirri rannsókn var aðeins einn sjúklingur með þykknun á vinstri slegli við upphaf rannsóknarinnar og ástand hans hélst stöðugt yfir tíma.

Fyrir sjúklinga á aldrinum 0 til 7 ára mætti álykta að takmarkaðar upplýsingar bendi ekki til neinna sérstakra öryggisvandamála.

Rannsókn á sjúklingum sem skipta úr agalsíðasa beta yfir í Replagal (agalsíðasa alfa)

Eitt hundrað sjúklingar [sem voru byrjendur í meðferð ($n = 29$) eða höfðu fengið meðferð með agalsíðasa beta áður en þeir skiptu yfir í Replagal ($n = 71$)] fengu meðferð í allt að 30 mánuði í opinni rannsókn án samanburðar. Greining leiddi í ljós að tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanir hjá 39,4% þeirra sjúklinga sem skiptu úr agalsíðasa beta samanborið við 31,0% þeirra sem höfðu ekki fengið meðferð áður en þeir skráðu sig í rannsóknina. Hjá sjúklingum sem skiptu úr agalsíðasa beta yfir í Replagal samræmdist öryggi því sem reynslan hefur sýnt við aðra notkun lyfsins. Innrennslistengdra viðbragða hefur orðið vart hjá 9 sjúklingum sem voru byrjendur í meðferð (31,0%) samanborið við 27 sjúklinga sem skiptu um meðferð (38,0%).

Rannsókn með mismunandi skömmtun

Í opinni, slembiraðaðri rannsókn var enginn tölfærðilega marktækur mismunur milli fullorðinna sjúklinga sem fengu meðferð í 52 vikur með 0,2 mg/kg í bláæð aðra hverja viku ($n = 20$) og sjúklinga sem fengu meðferð með 0,2 mg/kg vikulega ($n = 19$) að því er varðar meðalbreytingu á einstaklingsbundinni þyngd vinstri slegils frá upphafsmælingu eða aðra endapunkta (hjartastarfsemi, nýrnastarfsemi og lyfhrif). Í hvorum meðferðarhópi fyrir sig hélst einstaklingsbundin þyngd vinstri slegils stöðug allt meðferðartímabilið í rannsókninni. Þegar skoðað var heildarnýgengi alvarlegra aukaverkana eftir meðferðarhópum varð ekki vart við nein augljós áhrif skömmtunar á mynstur alvarlegra aukaverkana hjá mismunandi meðferðarhópum.

Ónæmingargeta

Ekki hefur verið sýnt fram á að mótefni gegn agalsíðasa alfa tengist neinum klínískt marktækum áhrifum á öryggi (t.d. viðbrögð við innrennsli) eða verkun.

5.2 Lyfjahvörf

Fullorðnum karlsjúklingum voru gefnir stakir skammtar, að styrkleika milli 0,007 og 0,2 mg ensíms á hvert kg líkamsþyngdar, með innrennsli í bláæð sem tók milli 20 og 40 mínútur, á meðan kvensjúklingar fengu 0,2 mg ensíms á hvert kg líkamsþyngdar, með innrennsli sem tók 40 mínútur.

Ensímskammturinn hafði engin veruleg áhrif á lyfjahvörfin. Eftir einn 0,2 mg/kg skammt af innrennsli í bláæð, fylgdi dreifing agalsíðasa alfa og brotthvarf úr blóðrásinni tveggja þrepa ferli. Ekki var marktækur munur á lyfjahvörfum karl- og kvensjúklinga. Helmingunartími fyrir brotthvarf var 108 ± 17 mínútur hjá körlum samanborið við 89 ± 28 mínútur hjá konum og dreifingarrúmmál nam u.þ.b. 17% líkamsþyngdar hjá báðum kynjum. Leiðrétt úthreinsun úr blóði miðað við líkamsþunga var 2,66 ml/mín./kg fyrir karla og 2,10 ml/mín./kg fyrir konur. Miðað við hversu lík lyfjahvörf agalsíðasa alfa eru hjá körlum og konum er þess einnig vænst að vefjadreifing í helstu vefjum og líffærum sé sambærileg í karl- og kvensjúklingum.

Eftir sex mánaða notkun Replagal höfðu lyfjahvörf breyst hjá 12 af 28 karlsjúklingum, m.a. virtist úthreinsun úr blóði hafa orðið hraðari. Talið var að þessar breytingar tengdust tilkomu mótefna í lágu styrk gegn agalsíðasa alfa, en ekki varð vart við nein klínískt marktæk áhrif á öryggi og verkun hjá sjúklingunum sem rannsakaðir voru.

Miðað við greiningu á lifrarsýnum karlsjúklinga með Fabry-sjúkdóm fyrir og eftir skammta hefur verið áætlað að helmingunartími í vefjum sé yfir 24 tímar og áætlað er að upptaka ensímsins í lifrinni sé 10% af skammtinum sem gefinn er.

Agalsíðasi alfa er prótein. Þess er ekki að vænta að hann bindist próteinum. Vænta má þess að umbrot hans séu sams konar og hjá öðrum próteinum, þ.e. vatnsrof peptíða. Agalsíðasi alfa er ólíklegur til að leiða til milliverkana við önnur lyf.

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf í nýrum er einungis talið smávægilegur þáttur í úthreinsun úr blóði á agalsíðasa alfa úr því að lyfjahvörf breytast ekki við skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Þar sem umbrotin eru talin felast í vatnsrofi peptíða er ekki við því að búast að skert lifrastarfsemi hafi áhrif, sem klínísku máli skipta, á lyfjahvörf agalsíðasa alfa.

Börn

Hjá börnum á aldrinum 7-18 ára var úthreinsun Replagal, sem gefið var í 0,2 mg/kg skömmtum, hraðari úr blóðrásinni en hjá fullorðnum. Meðalúthreinsun Replagal var 4,2 ml/mín./kg hjá börnum (7-11 ára), 3,1 ml/mín./kg hjá unglingum (12-18 ára) og 2,3 ml/mín./kg hjá fullorðnum. Upplýsingar um lyfhrif benda til þess að minnkun á Gb3 í blóðvökva, þegar Replagal gefið í skammtinum 0,2 mg/kg, sé í stórum dráttum sambærileg meðal unglinga og ungra barna (sjá kafla 5.1).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturvekunum eftir endurtekna skammta. Ekki er búist við að lyfið geti haft eiturvekanir á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrif. Rannsóknir á eiturvekunum á æxlun í kvenrottum og -kaninum hafa ekki sýnt áhrif á meðgönguna eða á þróun fósturs. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á fæðingu eða þróun ungviðis um og eftir fæðingu. Ekki er vitað hvort Replagal berst yfir fylgju.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Einbasískt natríumfosfat, einhýdrat (E339)

Pólýsorbit 20 (E432)

Natríumklóríð

Natríumhýdroxíð (E524)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir þynningu í 24 klst. við 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ber að nota lyfið án tafar. Ef það er ekki notað án tafar eru geymslutími og aðstæður eftir að lyfið er tekið í notkun, áður en það er gefið, á ábyrgð notanda og ekki ætti venjulega að líða lengri tími en 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og vottaðar smitsæfðar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

6.5 Gerð íláts og innihald

3,5 ml af innrennslisþykkni, lausn í 5 ml hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (flúoró-resín húðað bítýlgúmmí), sambyggðu innsigli (ál) og loki sem smellt er af. Pakkningastærðir með 1, 4 eða 10 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

- Reiknið skammtinn og hversu mörgum hettuglösum Replagal þörf er á.
- Skammtabreytingar skulu eingöngu gerðar samkvæmt fyrirmælum meðferðarlæknisins.
- Þynnið heildarskammt Replagal-þykkni með 100 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð-lausn til innrennslis. Þess verður að gæta að tilbúin lausn sé gerlalaus, vegna þess að Replagal inniheldur ekkert rotvarnarefni eða gerlaeyðandi efni. Viðhafa ber fulla smitgát. Þegar lausnin hefur verið þynnt ber að blanda hana varlega en ekki hrista.
- Af því að engin rotvarnarefni eru í lyfinu er mælt með því að lyfjagjöfin hefjist eins fljótt og unnt er eftir þynningu (sjá kafla 6.3).
- Áður en lausnin er gefin sjúklingi ber að skoða hvort í henni sjást agnir eða litabreytingar.
- Einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

Írland
medinfoEMA@takeda.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/189/001-003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 03. ágúst 2001

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. júlí 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi og Lyfjastofnun verða að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluefnisins fyrir notkun Replagal með sjálfstæðri lyfjagjöf m.a. samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og aðra þætti áætlunarinnar.

Markmiðið með fræðsluefninu um notkun Replagal er að leiðbeina hvernig bregðast eigi við hættu á innrennslistengdum viðbrögðum og mistökum við lyfjagjöf vegna sjálfstæðrar lyfjagjafar/innrennslis í heimahúsi.

Markaðsleyfishafi á að tryggja, í þeim aðildarríkjum þar sem Replagal er markaðssett, að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem gert er ráð fyrir að ávísi, dreifi eða noti Replagal hafi aðgang að/verði séð fyrir eftirfarandi fræðslupakka:

- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmann um sjálfstæða lyfjagjöf Replagal
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila/heilbrigðisstarfsmann um sjálfstæða lyfjagjöf Replagal.

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmann um sjálfstæða lyfjagjöf Replagal eiga að ná yfir eftirfarandi lykilatriði:

- Gátlisti til að ákvarða hæfni sjúklings áður en sjálfstæð lyfjagjöf í heimahúsi er hafin.
 - Sjúklingur hefur fengið nægilega mörg innrennslí í röð sem hafa þolast vel (án innrennslistengdra viðbragða) á sjúkrahúsi/læknastofu.
 - Sjúklingur er talinn læknisfræðilega stöðugur.
 - Sjúklingur hefur farið eftir áætlun um inndælingu.
 - Sjúklingur hefur samþykkt að fá Replagal heima.
 - Sjúklingurinn og/eða umönnunaraðili hafa fengið þjálfun með tilliti til tengdrar áhættu, hugsanlegra fylgikvilla og nauðsyn þess að viðhalda opnum samskiptum við lækinn sem sér um meðferðina þ.m.t. samskiptaupplýsingar vegna bráðatilfella.
 - Sjúklingurinn og/eða umönnunaraðili virðast hafa fengið fullnægjandi þjálfun og gera sér grein fyrir áhættu sjálfstæðrar lyfjagjafar.
 - Heimili sjúklings er öruggt (hreint og þrífalegt, geymslusvæði fyrir aðföng, lyf og bráðalyf) og nægilega vel búið.
 - Ráðstafanir fyrir hröð og traust samskipti hafa verið gerðar, ef vandamál koma upp.
- Heilbrigðisstarfsmaðurinn á að tryggja að lyfjum hafi verið ávísað og aðgengi að þeim sé auðvelt til þess að draga úr hvers kyns hættu í tilfelli bráðatilviks og að sjúklingur/umönnunaraðili viti hvernig standa eigi að notkun.
- Mikilvægi þess að sjúklingur hafi umönnunaraðila eða ábyrgan fullorðinn einstakling nálægt sem getur gert þér, læknum sem sér um meðferðina eða bráðadeild viðvart ef þörf krefur.
- Sjá sjúklingi/umönnunaraðila fyrir ítarlegri þjálfun í að bera kennsl á og ráða bót á innrennslistengdum viðbrögðum, ofnæmisviðbrögðum, mistökum við lyfjagjöf og aukaverkunum.
- Sjá sjúklingi/umönnunaraðila fyrir ítarlegri þjálfun í lyfjagjöf Replagal sem og skömmun og innrennslisráða sem verður að skrá í innrennslisdagbókina.

- Leggja áherslu á nauðsyn þess að sjúklingur/umönnunaraðili tilkynni til þín, læknisins sem sér um meðferðina, hvert einstakt tilvik sem kemur upp við og eftir innrennsli og að uppfæra innrennslisdagbókina.
- Innrennslisdagbókina á að nota til að miðla upplýsingum fram og til baka út meðferðina með sjálfstæðri lyfjagjöf Replagal.

Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila/heilbrigðisstarfsmann um sjálfstæða lyfjagjöf Replagal eiga að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Mikilvægi þess að sjúklingur hafi alltaf umönnunaraðila eða ábyrgan fullorðinn einstakling nálægt sem getur gert læknum sem sér um meðferðina eða bráðadeild viðvart ef þörf krefur.
- Lýsingu á réttum undirbúningi og aðferðum við lyfjagjöf Replagal þ.m.t. viðeigandi aðferðum smitgátar.
- Mikilvægi þess að fylgja skömmun og innrennslishraða samkvæmt fyrirmælum læknisins.
- Öll lyf sem lækinn hefur ávísað vegna lyfjaforgjafar eða vegna innrennslistengdra viðbragða eiga að vera aðgengileg heima. Mikilvægi þess að fylgja öllum leiðbeiningum lyfjaforgjafar eða meðferðar við alvarlegum innrennslistengdum viðbrögðum.
- Upplýsingar um teikn og einkenni innrennslistengdra viðbragða og ráðlagðar aðgerðir til að meðhöndla aukaverkanir þegar einkenni koma fram.
- Innrennslisdagbókina verður að nota sem skrá yfir ráðlögðu innrennslin með Replagal og hún á að auðvelda reglulegt eftirlit með heilsufari sjúklings með skráningu allra innrennslistengdra viðbragða sem tengjast lyfinu, m.a. ofnæmistengd viðbrögð fyrir meðferð, meðan á henni stendur og eftir að henni er lokið og sérhver mistök við lyfjagjöf.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
MARKAÐSLEYFIS SEM GEFID HEFUR VERID ÚT SAMKVÆMT FERLI UM
UNDANTEKNINGARTILVIK**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA / 3,5 ML HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Replagal 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
agalsídasi alfa

2. VIRKT EFNI

Í einu hettuglasi eru 3,5 mg af agalsídasa alfa.

3. HJÁLPAREFNI

Einbasískt natríumfosfat, einhýdrat (E339), pólýsorbit 20 (E432), natríumklóríð, natríumhýdroxíð (E524), vatn fyrir stungulyf.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 x 3,5 ml í hverju hettuglasi innrennslisþykkni, lausn
4 x 3,5 ml í hverju hettuglasi innrennslisþykkni, lausn
10 x 3,5 ml í hverju hettuglasi innrennslisþykkni, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar í bláæð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/189/001 1 hettuglas
EU/1/01/189/002 4 hettuglös
EU/1/01/189/003 10 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Replagal

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS MEÐ 3,5 ML

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Replagal 1 mg/ml sæft þykkni
agalsíðasi alfa
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3,5 ml

6. ANNÐ

Geymið í kæli.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Replagal 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn agalsídasi alfa

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Replagal og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Replagal
3. Hvernig nota á Replagal
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Replagal
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Replagal og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Replagal er agalsídasi alfa (1 mg/ml). Agalsídasi alfa er ein gerð mannaensímsins α -galaktósídasa. Það hefur verið unnið með því að gera genið fyrir α -galaktósídasa A í frumum virkt. Ensímið er síðan tekið úr frumunum og búið til úr því sótthreinsað þykkni sem þynna skal til innrennslis.

Replagal er notað sem meðferð fyrir fullorðna sjúklinga, og einnig unglinga og börn frá 7 ára aldri, með staðfesta greiningu á Fabry-sjúkdómi. Það er notað sem langvinn meðferð til að bæta upp ensímskort þegar ensímið vantar í líkamann eða magn þess er óeðlilega lítið, eins og gerist í Fabry-sjúkdómi.

Eftir 6 mánaða meðferð minnkaði Replagal verki hjá sjúklingum marktækt í samanburði við sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Replagal dró úr þyngd vinstri slegils hjá meðhöndluðum sjúklingum í samanburði við sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Þessar niðurstöður benda til þess að einkenni sjúkdómsins fari batnandi eða að sjúkdómurinn sé að komast í stöðugt ástand.

2. Áður en byrjað er að nota Replagal

Ekki má nota Replagal

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir agalsíðasa alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Replagal er notað.

Ef þú tekur eftir einhverjum eftirtalinna verkana meðan á innrennslis stendur eða eftir að því lýkur skalt þú greina læknum samstundis frá því:

- hár hiti, hrollur, svitamyndun, hraður hjartsláttur.

- uppköst.
- sundl.
- ofsakláði.
- þroti í höndum, fótum, ökkum, andliti, vörum, eða í munni eða kverkum sem gæti valdið erfiðleikum við að kyngja eða anda.

Læknirinn gæti hætt innrennslinu tímabundið (5-10 mín.) þar til einkennin hverfa og hafið síðan innrennslið aftur.

Læknirinn gæti einnig meðhöndlað einkennin með öðrum lyfjum (andhistamínum eða barksterum). Oftast er óþarfi að hætta að gefa þér Replagal jafnvel þótt vart verði þessara einkenna.

Ef þú finnur fyrir alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (bráðafnæmi) verður samstundis hætt að gefa þér Replagal og nauðsynlegt er að læknirinn hefji viðeigandi meðferð.

Þótt meðferð með Replagal valdi mótefnaframleiðslu í líkamanum kemur það ekki í veg fyrir verkun Replagal og mótefnin kunna að hverfa með tímanum.

Ef fyrir hendi er langt genginn nýrnasjúkdómur gæti meðferð með Replagal reynst hafa takmörkuð áhrif á nýrun. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Replagal er notað.

Börn

Reynsla hjá börnum á aldrinum 0 til 6 ára er takmörkuð og því er ekki hægt að ráðleggja ákveðna skammta fyrir þann aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Replagal

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækninn vita ef tekin eru lyf sem innihalda klórókín, amíóðarón, benókín eða gentamicín. Fræðileg hætta er á að verkun agalsíðasa alfa minnki.

Meðganga og brjóstgjöf

Afar takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um þunganir þar sem Replagal hefur verið notað en þær hafa ekki gefið til kynna að lyfið hafi skaðleg áhrif á móður eða nýbura.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Óhætt er að aka bíl og nota vélar meðan Replagal er notað.

Natríum

Lyfið inniheldur 14,2 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,7% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Replagal inniheldur pólýsorbát 20

Lyfið inniheldur 0,836 mg af pólýsorbati 20 í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,22 mg/ml. Pólýsorbót gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú eða barnið er með eitthvert ofnæmi.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heilbrigðisstarfsmaður skrá heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er með skýrum hætti. Ráðfærðu þig við heilbrigðisstarfsmann ef þú ert ekki viss.

3. Hvernig nota á Replagal

Starfsfólk með viðeigandi þjálfun á að sjá um lyfjagjöf og hafa yfirumsjón með meðferð og reikna jafnframt út skammtinn fyrir hvern sjúkling fyrir sig. Sjúklingur eða umönnunaraðili getur séð um gjöf Replagal eftir viðeigandi þjálfun hjá meðferðarlækni og/eða hjúkrunarfræðingi og undir áframhaldandi eftirliti læknisins. Slík sjálfstæð lyfjagjöf skal fara fram með ábyrgan fullorðinn einstakling viðstaddan.

Ráðlagður skammtur er 0,2 mg Replagal á hvert kg líkamsþyngdar. Þetta þýðir um það bil 14 mg, eða 4 hettuglös Replagal, fyrir meðaleinstakling (70 kg).

Notkun handa börnum og unglingum

Fyrir börn og unglinga á aldrinum 7 til 18 ára má nota skammt sem nemur 0,2 mg/kg aðra hverja viku.

Börn og unglingar gætu verið líklegri en fullorðnir til að fá innrennslistengd viðbrögð. Látið lækinn vita ef vart verður við aukaverkanir meðan á innrennsli stendur.

Lyfjagjöf

Þynna verður Replagal fyrir notkun með natríumklóríðlausn, 9 mg/ml (0,9%). Eftir þynningu er Replagal gefið í bláæð. Oftast er notuð bláæð í handlegg.

Lyfið er gefið á tveggja vikna fresti með innrennsli.

Í hvert skipti sem þér er gefið Replagal tekur það 40 mínútur að láta það renna inn í æðina. Meðferð verður undir eftirliti læknis með sérfræðiþekkingu á Fabry-sjúkdómi.

Fyrir sjálfstæða lyfjagjöf má ekki breyta skammti lyfsins og innrennslishraða án samþykkis meðferðarlæknisins.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú telur að þú hafir notað stærri skammt af Replagal en mælt er fyrir um skaltu láta lækinn vita.

Ef notaður er minni skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú telur að þú hafir notað minni skammt af Replagal en mælt er fyrir um skaltu láta lækinn vita.

Ef gleymist að nota Replagal

Ef gleymist að gefa Replagal með innrennsli skaltu láta lækinn vita.

Ef hætt er að nota Replagal

Ekki hætta að nota Replagal án þess að láta lækinn vita. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú finnur fyrir alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (bráðaofnæmi) verður samstundis hætt að gefa þér Replagal og nauðsynlegt er að lækinn hefji viðeigandi meðferð.

Flestar aukaverkanir eru vægar eða hóflegar. Fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum (tíðniflokkur: „mjög algengar“) geta sýnt viðbrögð meðan á innrennsli Replagal stendur eða í kjölfar þess (innrennslistengd viðbrögð). Þau birtast m.a. sem hrollur, höfuðverkur, velgja, sóthiti, þreyta, óstöðugleiki, öndunarerfiðleikar, skjálfti, hósti og uppköst. Stundum geta áhrifin verið alvarleg og þarfnast meðhöndlunar. Innrennslistengd viðbrögð sem hafa áhrif á hjarta, þ.m.t. blóðþurrð í hjartavöðva og hjartabilun, geta komið fyrir hjá sjúklingum með Fabry-sjúkdóm sem þegar hefur haft áhrif á hjartað (tíðniflokkur: „tíðni ekki þekkt“ (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)). Læknirinn gæti hætt innrennslinu tímabundið (5–10 mín.) þar til einkennin hverfa og hafið síðan innrennslið aftur. Læknirinn gæti einnig meðhöndlað einkennin með öðrum lyfjum (andhistamínnum eða barksterum). Oftast er óþarfi að hætta að gefa þér Replagal jafnvel þótt vart verði þessara einkenna.

Listi yfir aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- bjúgur í vefjum (t.d. á fótleggjum, handleggjum)
- náladofi eða dofi eða verkur í fingrum eða tám
- suð í eyrum
- hjartsláttarónot
- eymsli í kverkum
- kviðverkir, niðurgangur
- útbrot
- verkir í baki eða útlimum, vöðvaverkir, liðverkir
- brjóstverkir, kvæfinkenni, hiti, ógleði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- breyting á bragðskyni, lengdur svefn
- táramyndun í augum
- aukið suð í eyrum
- hraðari hjartsláttur, takttruflun í hjarta
- hækkaður blóðþrýstingur, lágur blóðþrýstingur, andlitsroði
- hæsi eða þrengsli í kverkum, nefrennsli
- óþægindi í kvið
- þrymlabólur, roði eða kláði í húð, flekkótt húð, mikil svitamyndun
- óþægindi í vöðvum og beinum, þroti í útlimum eða liðum
- ofnæmi
- þyngsli fyrir brjósti, aukið þrekleysi, kulda- eða hitatilfinning, einkenni sem líkjast flensu, óþægindi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- alvarleg ofnæmis- (bráðaofnæmis-) viðbrögð
- óeðlilegt deplviðbragð
- hraðari hjartsláttur
- lækkuð gildi súrefnis í blóði og seigt slím í kverkum
- breyting á lyktarskyni
- vökvi safnast fyrir undir húð sem getur valdið þrota, litabreytingar á húð, t.d. á fótum, sem minna á blúndumynstur
- þyngsli
- útbrot á stungustað

Börn og unglingar

Almennt voru aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá börnum svipaðar þeim sem tilkynnt var um hjá fullorðnum. Þó voru fleiri tilvik um innrennslistengd viðbrögð (hita, öndunarerfiðleika, brjóstverk) og versnun á verkjum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Replagal

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Ekki skal nota Replagal ef vart verður við óeðlilegan lit eða agnir í vökvanum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Replagal inniheldur

- Virka innihaldsefnið er agalsíðasi alfa. Hver ml af Replagal inniheldur 1 mg af agalsíðasa alfa.
- Önnur innihaldsefni eru einbasískt natríumfosfat, einhýdrat (E339), pólýsorbit 20 (E432), natríumklóríð, natríumhýdroxíð (E524), vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „Natríum“ og „Replagal inniheldur pólýsorbit 20“.

Lýsing á útliti Replagal og pakkningastærðir

Replagal er innrennslisþykkni, lausn. Lyfið fæst í hettuglösum sem innihalda annað 3,5 mg/3,5 ml af agalsíðasa alfa. Fæst í pakkningum með 1, 4 eða 10 hettuglösum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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
medinfoEMA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMA@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

Österreich

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

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun

Meðferð með Replagal skal fara fram undir eftirliti læknis með reynslu af meðhöndlun sjúklinga með Fabry-sjúkdóm eða aðra arfgenga efnaskiptasjúkdóma.

Miða ber skammtinn við 0,2 mg Replagal á hvert kg líkamsþyngdar á tveggja vikna fresti með innrennsli yfir 40 mínútna tímabil.

1. Reiknið skammtinn og hversu mörgum hettuglösum af Replagal þörf er á.
2. Þynnið heildarskammt Replagal-þykkni með 100 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð-laun til innrennslis. Þess verður að gæta að tilbúin lausnin sé gerlalaus, vegna þess að Replagal inniheldur ekkert rotvarnarefni eða gerlaeyðandi efni. Viðhafa ber fulla smitgát. Þegar lausnin hefur verið þynnt ber að blanda hana varlega en ekki hrísta.
3. Áður en lausnin er gefin sjúklingi ber að skoða hvort í henni sjást agnir eða litarbreytingar.
4. Gefa skal innrennslisvökvann á 40 mínútum í dreypi með innbyggða síu. Af því að engin rotvarnarefni eru í lyfinu er mælt með því að lyfjagjöfin hefjist eins fljótt og unnt er. Þó hefur verið sýnt að þynnt þykkni til innrennslis helst efnafræðilega og eðlisfræðilega stöðugt í 24 klst. við 25°C.
5. Gefið ekki Replagal samtímis öðrum efnum með sama innrennsli.
6. Einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.