

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Replagal 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 1 mg agalsidazės alfa*.

Kiekviename 3,5 ml koncentrato flakone yra 3,5 mg agalsidazės alfa.

*agalsidazė alfa yra žmogaus baltymas α -galaktozidazė A, pagaminta naudojant žmogaus ląstelių kultūrą genų inžinerijos būdu.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Viename šio vaistinio preparato flakone yra 14,2 mg natrio.

Viename šio vaistinio preparato flakone yra 0,836 mg polisorbato 20.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Replagal skirtas ilgalaikiai fermentų pakaitinei terapijai pacientams, kuriems patvirtinta Fabry ligos diagnozė (α -galaktozidazės A trūkumas).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Replagal gali skirti tik gydytojas, turintis patirties gydant ligonius, sergančius Fabry liga ar kitomis paveldimomis medžiagų apykaitos ligomis.

Dozavimas

Replagal dozė – 0,2 mg 1 kg kūno svorio; ji skiriama 40 min. trukmės infuzijai į veną kas antrą savaitę atlikti.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Kadangi tyrimai su vyresniais nei 65 metų amžiaus pacientais nebuvo atlikti, šiuo metu negalima nurodyti šiems pacientams rekomenduojamos dozės, nes vaisto saugumas ir veiksmingumas jiems nėra nustatytas.

Pacientai su sutrikusia kepenų funkcija

Su pacientais, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, nebuvo atlikta jokių tyrimų.

Pacientai su sutrikusia inkstų funkcija

Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, dozės nereikia koreguoti.

Esant ekstensyviai inkstų pakenkimui (apskaičiuotas GFG (glomerulų filtracijos greitis) <60 ml/min), gali būti apribotas inkstų atsakas į pakaitinę fermentų terapiją. Yra mažai duomenų apie skyrimą

dializuojamiems pacientams arba kuriems buvo atlikta inkstų transplantacija; dozės koregavimas nėra reikalingas.

Vaikų populiacija

Replagal saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 6 metų dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvaujantys 7–18 metų vaikai vartojo 0,2 mg/kg Replagal dozę kas antrą savaitę, nebuvo susidurta su jokiais netikėtais saugumo klausimais (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Naudodami intraveninę sistemą su integruotu filtru, tirpalą leiskite 40 minučių.

Neinfuzuokite Replagal kartu su kitais vaistais ta pačia infuzine sistema.

Pacientams, kurie gerai toleruoja infuzijas, gali būti svarstomos Replagal infuzijos namuose, kai pacientas susileidžia prižiūrint atsakingam suaugusiajam arba pacientui suleidžia globėjas (savarankiškas suleidimas). Sprendimą dėl paciento perėjimo prie infuzijos namuose ir (arba) savarankiško suleidimo reikia priimti įvertinus ir rekomendavus gydančiam gydytojui.

Prieš pradėdant savarankišką leidimą, gydantysis gydytojas ir (arba) slaugytoja turi praveisti atitinkamą mokymą. Dozė ir infuzijos greitis namuose turi išlikti pastovūs ir nekeičiami be sveikatos priežiūros specialisto priežiūros. Savarankišką leidimą privalo atidžiai stebėti gydantysis gydytojas.

Jei infuzijos namuose / savarankiško leidimo metu pacientas patiria kokią nors nepageidaujamą poveikį, infuzijos procesą reikia nedelsiant stabdyti ir kreiptis pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą. Paskesnes infuzijas gali tekti atlikti klinikoje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Idiosinkrazinės su infuzija susijusios reakcijos

13,7% suaugusių pacientų, gydytų Replagal, klinikinių tyrimų metu pasireiškė idiosinkrazinės su infuzija susijusios reakcijos. Keturiems iš 17 (23,5 %) vyresnių kaip 7 metų amžiaus pacientų vaikų per 4,5 metų gydymo laikotarpį (vidutinė trukmė – apytiksliai 4 metai) pasireiškė mažiausiai po vieną infuzinę reakciją. Trims iš 8 (37,5 %) vyresnių kaip 7 metų amžiaus pacientų vaikų per vidutinį 4,2 metų stebėjimo laikotarpį pasireiškė mažiausiai po vieną su infuzija susijusią reakciją. Bendrai, su infuzija susijusių reakcijų procentas buvo žymiai mažesnis tarp moterų nei tarp vyrų. Dažniausi simptomai yra sąstingis, galvos skausmas, pykinimas, karščiavimas, paraudimas ir nuovargis. Sunkios infuzijos sukeltos reakcijos pastebėtos nedažnai; pastebėti tokie simptomai: karščiavimas, sąstingis, tachikardija, dilgėlinė, pykinimas/vėmimas, angioneurozinė edema su gerklės užgulimu, stridoru ir liežuvio tinimu. Kiti su infuzija susiję simptomai gali būti svaigulys ir per didelis prakaitavimas. Peržiūrėjus širdies veiklos sutrikimų atvejus paaiškėjo, kad infuzinės reakcijos buvo susijusios su

hemodinaminiu stresu, dėl kurio atsirado širdies veiklos sutrikimų pacientams, kuriems Fabry liga jau anksčiau pasireiškė širdies simptomais.

Su infuzijomis susijusios reakcijos paprastai pasireiškia per pirmuosius 2–4 mėnesius nuo gydymo Replagal pradžios, tačiau yra pranešimų, kad šios reakcijos gali prasidėti vėliau (po 1 metų). Šie poveikiai sumažėjo su laiku. Jei pasireiškia lengvo ar vidutinio sunkumo ūminės reakcijos į infuziją, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją, kad būtų imtasi atitinkamų veiksmų. Infuziją galima laikinai (5-10 min.), kol simptomai išnyks, nutraukti. Jiems išnykus, infuziją galima tęsti. Dėl lengvų ir trumpalaikių simptomų gali nereikėti skirti medicininio gydymo ar nutraukti infuzijos. Be to, prieš 1-24 val. iki infuzijos paskyrus gydymą, geriamaisiais ar intraveniniais antihistamininiais preparatais ir (ar) kortikosteroidais, galima išvengti vėlesnių reakcijų tais atvejais, kai būtinas simptominis gydymas.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Buvo pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijas. Jei pasireiškia sunkios padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos, būtina nedelsiant nutraukti Replagal vartojimą ir taikyti atitinkamą gydymą. Tokiu atveju reikėtų laikytis galiojančių skubaus medicininio gydymo standartų.

Baltymų antikūnai

Kaip ir vartojant visus medikamentus, kurių sudėtyje yra baltymų, pacientams gali susidaryti baltymų antikūnų. Nedidelis IgG antikūnų titras buvo nustatytas apytikriai 24 proc. Replagal gydytų pacientų vyrų. Yra nedaug duomenų, kad šis procentas mažesnis (7%) tarp berniukų. Šie IgG antikūnai atsiranda nuo gydymo pradžios praėjus apytikriai 3-12 mėnesių. Nuo gydymo pradžios praėjus 12–54 mėnesių, 17 proc. Replagal gydytų pacientų vis dar buvo randama antikūnų, tuo tarpu 7 proc. pacientų nustatyta imunologinės tolerancijos požymių (IgG antikūnai ilgainiui išnyksta). Likusiems 76 proc. antikūnų nenustatyta. Jaunesnių kaip 7 metų amžiaus vaikų grupėje IgG antiagalsidazės alfa antikūnų testas tyrimo metu buvo teigiamas 1 iš 16 berniukų. Nebuvo nustatyta nepageidaujamo poveikio pasireiškimo šiam pacientui dažnio padidėjimo. Jaunesnių kaip 7 metų amžiaus vaikų grupėje IgG antiagalsidazės alfa antikūnų testas tyrimo metu buvo teigiamas 0 iš 7 berniukų. Klinikiniuose tyrimuose labai nedideliu skaičiumi pacientų nustatyta su anafilaksija nesusijusių IgE antikūnų.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Ekstensyvus inkstų pakenkimas gali riboti inkstų reakciją į pakaitinę fermentų terapiją, galbūt dėl slypinčių negrįžtamų pataloginių pakitimų. Tokiais atvejais inkstų funkcijos nepakankamumas išlieka toks, koks yra tikėtinas, natūraliai progresuojant ligai.

Natris

Šio vaistinio preparato flakone yra 14,2 mg natrio, tai atitinka 0,7 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Polisorbatas 20

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 0,836 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,22 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Replagal neturėtų būti skiriamas kartu su chlorochinu, amiodaronu, benochinu ar gentamicinu, nes šios medžiagos gali slopinti intraląstelinį α -galaktozidazės aktyvumą.

Kadangi α -galaktozidazė A yra fermentas, mažai tikėtina, kad ji sukeltų nuo citochromo P450 priklausančią vaistų sąveiką. Atliekant klinikinius tyrimus, medikamentai nuo neuropatinio skausmo

(tokie kaip karbamazepinas, fenitoinas ir gabapentinas) daugeliui pacientų buvo skiriami kaip gretutinis gydymas nesant jokių sąveikos požymių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Yra labai nedaug duomenų apie nėštumo metu vartotą Replagal. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė preparatą skiriant organogenezės metu (žr. 5.3 skyrių). Skiriant vaistinio preparato nėščioms moterims reikia laikytis atsargumo.

Žindymas

Nežinoma, ar Replagal išsiskiria į motinos pieną. Žindančioms moterims skiriama atsargiai.

Vaisingumas

Žiurkių patinų vaisingumo tyrimuose poveikio patinų vaisingumui nepastebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Replagal gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasitaikiusios nepageidaujamos reakcijos – tai su infuzijomis susijusios reakcijos, kurios pasireiškia maždaug 13,7 proc. Replagal gydytų suaugusių pacientų klinikiniuose tyrimuose. Daugelis nepageidaujamų reakcijų yra lengvos ar vidutinio sunkumo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

1 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta atlikus klinikinius tyrimus su 344 pacientais, gydytais Replagal, tarp kurių buvo 21 pacientas, kuris sirgo paskutinės stadijos inkstų liga, 30 pacientų vaikų (≤ 18 metų amžiaus) ir 98 pacientės moterys, ir remiantis pavieniais pranešimais vaistui patekus į rinką. Informacija pateikta pagal organų klases ir dažnumą (labai dažnas $\geq 1/10$; dažnas nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$, nedažnas nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$). Nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis kategorizuojamas kaip „nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)“ paimtos iš pavienių pranešimų vaistiniam preparatui patekus į rinką. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Vienam pacientui būdingas konkretus reiškinys apibūdinamas kaip nedažnas, atsižvelgiant į gydytų pacientų skaičių. Vienam pacientui gali pasireikšti keletas nepageidaujamų reakcijų.

Agalsidazei alfa nustatytos tokios nepageidaujamos reakcijos:

1 lentelė				
Organų sistemos klasė	Nepageidaujama reakcija			
	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Periferinė edema			
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas, svaigulys, neuralgija, tremoras, sumažėjęs jautrumas, parestezija	Skonio sutrikimas, hipersomnija	Parosmija	
Akių sutrikimai		Padidėjęs ašarojimas	Susilpnėjęs ragenos refleksas	
Ausų ir labirintų sutrikimai	Spengimas	Paryškėjęs spengimas		
Širdies sutrikimai	Palpitacijos	Tachikardija, prieširdžių virpėjimas	Tachiaritmija	Miokardo išemija, širdies nepakankamumas, skilvelinės ekstrasistolės
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija, hipotenzija, staigus paraudimas		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys, kosulys, nazofaringitas, faringitas	Disfonija, gerklės patinimas, nosies varvėjimas	Sumažėjęs įsotinimas deguonimi, padidėjusi viršutinių kvėpavimo takų sekrecija	
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, viduriavimas	Pilvo diskomfortas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas	Dilgėlinė, eritema, niežulys, spuogai, padidėjęs prakaitavimas	Angioedema, <i>livedo reticularis</i>	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Sąnarių skausmas, skausmas galūnėje, raumenų skausmas, nugaros skausmas	Raumenų ir kaulų diskomfortas, galūnių pabrinkimas, sąnarių pabrinkimas	Sunkumo pojūtis	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas	Anafilaksinė reakcija	

1 lentelė				
Organų sistemos klasė	Nepageidaujama reakcija			
	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Dažnis nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Krūtinės skausmas, šaltkrėtis, karščiavimas, skausmas, astenija, nuovargis	Diskomfortas krūtinėje, nuovargis, karščio pojūtis, šalčio pojūtis, į gripą panašūs simptomai, diskomfortas, bendrasis negalavimas	Injekcijos vietos išbėrimas	

Taip pat žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Su infuzija susijusios reakcijos, apie kurias pranešta vaistui patekus į rinką (taip pat žr. 4.4 skyrių), gali apimti širdies reiškinius, tokius, kaip širdies aritmijos (prieširdžių virpėjimas, skilvelinės ekstrasistolės, tachiaritmija), miokardo išemija ir širdies nepakankamumas, pacientams, sergantiems Fabry ligos forma, kai pakenkiamos širdies struktūros. Dažniausios su infuzija susijusios reakcijos buvo nesunkios ir pasireiškė kaip šaltkrėtis, karščiavimas, staigus paraudimas, galvos skausmas, pykinimas, dusulys, drebulys ir niežulys. Kiti su infuzija susiję simptomai taip pat gali būti galvos svaigimas, per didelis prakaitavimas, sumažėjęs kraujospūdis, kosulys, vėmimas ir nuovargis. Buvo pranešta apie padidėjusį jautrumą, įskaitant anafilaksiją.

Vaikų populiacija

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pediatrijos populiacijai (vaikams ir paaugliams), buvo panašios kaip ir suaugusiems. Tačiau su infuzija susijusios reakcijos (karščiavimas, dusulys, krūtinės skausmas) ir skausmo pasunkėjimas pasireiškė dažniau.

Kitos ypatingos populiacijos

Inkstų liga sergantys pacientai

Pacientams, kurie sirgo paskutinės stadijos inkstų liga, pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į tas, kurios nustatytos bendrai pacientų populiacijai.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikiniuose tyrimuose buvo vartotos iki 0,4 mg/kg dozės, skiriamos kartą per savaitę, ir jų saugumo duomenys nesiskyrė nuo rekomenduojamos 0,2 mg/kg dozės, skiriamos kas dvi savaites.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinamojo trakto ir metabolizmo produktai – fermentai, ATC kodas – A16AB03.

Veikimo mechanizmas

Fabry liga yra glikosfingolipidų kaupimo sutrikimas, atsirandantis dėl nepakankamo lizosominio fermento α -galaktozidazės A aktyvumo. Dėl to kaupiasi globotriaozilceramidas (Gb3 arba GL-3, taip pat žinomas kaip ceramidetriheksozidas (CTH)), kuris yra šio fermento glikosfingolipidinis substratas. Agalsidazė alfa katalizuoja Gb3 hidrolizę. Ji nuo Gb3 molekulės atskelia terminalinę galaktozės molekulę. Taikant gydymą šiuo fermentu, buvo nustatytas sumažėjęs Gb3 kaupimasis daugelio tipų ląstelėse, įskaitant endotelio ir parenchiminės ląsteles. Agalsidazė alfa buvo gauta naudojant žmogaus ląstelių kultūrą, siekiant, kad žmogaus organizme vyktų glikozilimo reakcija, kuri galėtų paveikti nuo manozės-6-fosfato receptorių, esančių ant ląstelių paviršiaus, priklausantį pasisavinimą. 0,2 mg/kg dozė (skiriant 40 minučių trukmės infuziją) klinikinių tyrimų registracijai pasirinkta siekiant laikinai prisotinti manozės-6-fosfato receptorių ir sumažinti jų galimybę įsisavinti agalsidazę alfa kepenyse bei leisti fermentui pasiskirstyti kituose atitinkamuose organų audiniuose. Pacientų duomenys rodo, kad farmakodinaminiam atsakui gauti reikia ne mažesnės kaip 0,1 mg/kg dozės.

Klinikinis efektyvumas ir saugumas

Replagal saugumas ir poveikis buvo įvertinti atliekant du atsitiktinių imčių, dvigubai aklus, placebo kontroliuojamus tyrimus ir atvirus tęstinius tyrimus. Iš viso tirta 40 pacientų, kuriems Fabry ligos diagnozė buvo nustatyta remiantis klinikiniais ir biocheminiais požymiais. Pacientams skirta rekomenduojama 0,2 mg/kg Replagal dozė. 25 pacientai baigė pirmąjį tyrimą ir buvo įtraukti į tęstinį tyrimą. Praėjus 6 mėnesiams nuo gydymo pradžios, Replagal gydytiems pacientams skausmas gerokai sumažėjo, palyginti su placebo grupės pacientais ($p = 0,021$). Skausmas vertintas naudojant patvirtintą skausmo vertinimo skalę – *Brief Pain Inventory* (trumpą skausmo įvertinimo lentelę). Skausmo sumažėjimas buvo susijęs su reikšmingu vaistų nuo neuropatinio skausmo vartojimo sumažėjimu ir dienų, kai vartoti vaistai nuo skausmo, skaičiaus sumažėjimu. Vėlesniuose tyrimuose kaip 7 metų amžiaus su berniukais skausmo sumažėjimas buvo stebėtas po 9 ir 12 mėnesių trukusio gydymo Replagal, lyginant su būkle prieš gydymą. Šis skausmo sumažėjimas išliko per visą Replagal gydymo skyrimo 9 pacientams laikotarpį 4 metus (skyrimo pacientams 7-18 metų amžiaus).

Patvirtintomis priemonėmis buvo nustatyta, kad 12-18 mėnesių gydymas su Replagal sąlygojo gyvenimo kokybės (GK) pagerėjimą.

Nuo gydymo pradžios praėjus 6 mėnesiams, Replagal gydytiems pacientams inkstų funkcija stabilizavosi, o placebo gydytiems pacientams ji pablogėjo. Ištyrus Replagal gydytų pacientų inkstų biopsijos mėginius, priešingai nei placebo gavusiems pacientams, nustatytas ryškus normalių glomerulų frakcijos padidėjimas ir ryškus glomerulų su mezangiumo praplatėjimu frakcijos sumažėjimas. 12–18 mėnesių taikant palaikomąjį gydymą Replagal, pagerėjo inkstų funkcija – glomerulų filtracijos greitis, nustatytas vartojant inuliną, pagerėjo $8,7 \pm 3,7$ ml/min. ($p = 0,030$). Ilgalaikis gydymas (48-54 mėnesiai) sąlygojo GFG stabilizavimąsi pacientams vyrams, kuriems buvo normalus pradinis GFG (≥ 90 ml/min/1,73 m²) ir lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas (GFG 60 - <90 ml/min/1,73 m²), bei sąlygojo inkstų funkcijos blogėjimo greičio sumažėjimą bei lėtino progresiją iki terminalinio inkstų nepakankamumo Fabry liga sergantiems pacientams vyrams su sunkesniu inkstų funkcijos sutrikimu (GFG 30 - <60 ml/min/1,73 m²).

Atliekant antrąjį tyrimą, 15 pacientų su kairiojo skilvelio hipertrofija dalyvavo 6 mėnesių trukmės placebo kontroliuojamame tyrime, o paskui buvo įtraukti į tęstinį tyrimą. Kontroliuojamojo tyrimo metu gydant Replagal, kairiojo skilvelio masė (apskaičiuojama atliekant magnetinio rezonanso tyrimą) sumažėjo 11,5 g, tuo tarpu placebo gavusiems pacientams kairiojo skilvelio masė padidėjo 21,8 g. Be to, atliekant pirmąjį tyrimą, kuriame dalyvavo 25 pacientai, praėjus 12–18 mėnesių palaikomojo

gydymo Replagal laikotarpiui, pacientams nustatytas ženklus širdies masės sumažėjimas ($p < 0,001$). Replagal buvo susijęs ir su miokardo kontraktiškumo pagerėjimu, QRS vidutinės trukmės sumažėjimu ir pertvaros suplonėjimu, nustatomu atliekant echokardiografiją. Dviem pacientams, kuriems nustatyta dešinės kojų blokada, tyrimų metu gydant Replagal grįžo normalus ritmas. Kiti atviri tyrimai parodė ženklų kairio skilvelio sumažėjimą nuo pradinio taško, nustatant echokardiografiškai tiek vyrams, tiek moterims, sergantiems Fabry liga, 24–36 mėnesių gydymo Replagal metu. KS sumažėjimas, stebimas echokardiografiškai, pacientams vyrams ir moterims, sergantiems Fabry liga, 24–36 mėnesių gydymo su Replagal metu buvo susijęs su reikšmingu simptomų pagerėjimu, vertinant naudojantis NYHA ir CCS kriterijais Fabry liga sergantiems pacientams su sunkiu širdies nepakankamumu arba su krūtinės anginos simptomais.

Palyginti su placebo, gydymas Replagal taip pat mažina Gb3 kaupimąsi. Praėjus pirmiesiems 6 gydymo mėnesiams, Gb3 koncentracija plazmos, šlapimo, kepenų, inkstų ir širdies biopsijos mėginiuose sumažėjo vidutiniškai 20-50 procentų. Nuo gydymo pradžios praėjus 12-18 mėnesių, nustatyta, kad koncentracija plazmoje ir šlapime sumažėjo 50-80 procentų. Metabolinis poveikis buvo susijęs ir su kliniškai reikšmingu svorio padidėjimu, sustiprėjusiu prakaitavimu bei energijos atplūdžiu. Gydymas fermentu sumažino Gb3 kaupimąsi daugelyje įvairaus tipo ląstelių, įskaitant inkstų glomerulų ir kanalėlių epitelio ląsteles, inkstų kapiliarų endotelio ląsteles (širdies ir dermos kapiliarų endotelio ląstelės nebuvo tirtos) bei širdies miocitus. Šis Gb3 kaupimosi sumažėjimas atitinka klinikinį Replagal poveikį. Fabry pacientams berniukams Gb3 koncentracija plazmoje sumažėjo 40-50% po 6 mėnesius trukusio gydymo Replagal 0,2 mg/kg ir šis sumažėjimas išliko po viso 4 metus trukusio gydymo 11-kai pacientų.

Replagal infuzijos namuose gali būti atliekamos pacientams, kurie gerai toleruoja šio vaisto infuzijas.

Vaikų populiacija

7 metų ir vyresniems Fabry pacientams berniukams hiperfiltracija gali būti pirmasis požymis, kad liga pakenkė inkstams. Didesnio nei normalaus GFG sumažėjimas buvo pastebėtas per šešis mėnesius nuo gydymo Replagal pradžios. Po vienerius metus trukusio gydymo, skiriant po 0,2 mg/kg agalsidazės alfa kas antrą savaitę, nenormaliai didelis eGFG rodiklis šiame pogrupyje sumažėjo nuo $143,4 \pm 6,8$ iki $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m², ir gydymui skiriant 0,2 mg/kg Replagal šie eGFG rodikliai, o taip pat ir eGFG rodikliai tais atvejais, kai hiperfiltracija nepasireiškė, 4 metus stabiliai išliko normos reikšmių ribose.

7 metų ir vyresnių pacientų berniukų širdies susitraukimų dažnio svyravimas tyrimo pradžioje buvo nenormalus ir pagerėjo po 6 mėnesius trukusio 15 berniukų gydymo bei išliko toks pat 6,5 metus trukusio gydymo 0,2 mg/kg Replagal metu, kuris buvo taikomas 9 berniukams atviraime ilgalaikiame pratęsimo tyrime. Tyrimo pradžioje 9 berniukų, kurių kairiojo skilvelio masės (KSM) ir aukščio^{2,7} indeksas buvo normalus (berniukų < 39 g/m^{2,7}), KSM išliko stabilus žemesniame nei kairiojo skilvelio hipertrofijos (KSH) slenksčio lygyje visą 6,5 metų trukusio gydymo laikotarpį. Antrame tyrime 14 7 metų ir vyresnių pacientų širdies susitraukimų dažnio svyravimo rezultatai atitiko ankstesnius duomenis. Šiame tyrime tik vienas pacientas sirgo KSH tyrimo pradžioje ir išliko stabilus visą laiką.

Riboti 0–7 metų amžiaus pacientų duomenys rodo, kad specifinių saugumo nesutarimų nėra.

Pacientų perėjimo nuo agalsidazės beta vartojimo prie Replagal (agalsidazės alfa) tyrimas

100 pacientų [prieš tai negydytų ($n = 29$) ar anksčiau gydyti agalsidaze beta, kurie perėjo prie gydymo Replagal ($n = 71$)] buvo iki 30 mėnesių gydomi atviro, nekontroliuojamo tyrimo metu. Analizė parodė, kad apie sunkius nepageidaujamus reiškinius buvo pranešta 39,4 % tų pacientų, kurie perėjo nuo gydymo agalsidaze beta, palyginus su 31,0 % pacientų, kuriems prieš įtraukiant į tyrimą gydymas nebuvo taikytas. Pacientų, kurie perėjo nuo gydymo agalsidaze beta prie gydymo Replagal, saugumo profilis atitiko stebėtąjį kitoje klinikinėje praktikoje. Su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 9 pacientams, kuriems gydymas netaikytas (31,0 %), palyginus su gydymą pakeitusiais 27 pacientais (38,0 %).

Tyrimas, kurio metu naudojamas skirtingas dozavimo režimas

Atviro, atlikto atsitiktinių imčių būdu tyrimo metu vertinant suaugusiuosius pacientus, gydomus 52 savaites 0,2 mg/kg leidžiant į veną kas antrą savaitę ($n = 20$) ir pacientus, gydomus 0,2 mg/kg kas savaitę ($n = 19$), statistikai reikšmingo skirtumo vertinant KSMI vidutinį pokytį nuo gydymo pradžios arba kitas vertinamąsias baigtis (širdies funkcinę būklę, inkstų funkciją ir farmakodinaminį aktyvumą), nebuvo pastebėta. Kiekvienoje gydymo grupėje KSMI išliko stabilus per visą gydymą, taikomą tyrimo metu. Bendras SNR dažnis gydymo grupėse neparodė aiškaus gydymo režimo poveikio SNR pobūdžiui skirtingose gydymo grupėse.

Imunogeniškumas

Nenustatyta, kad agalsidazės alfa antikūnai būtų susiję su koku nors kliniškai reikšmingu poveikiu saugumui (pvz., reakcijos į infuzijas) ar veiksmingumui.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Suaugusiems vyriškosios lyties pacientams skirtos vienkartinės 0,007-0,2 mg/kg fermento dozės 20-40 min. trukmės intraveninei infuzijai atlikti, o moteriškosios lyties pacientėms 40 min. trukmės infuzijai atlikti buvo skiriamos 0,2 mg/kg fermento dozės. Fermento dozė neturėjo įtakos farmakokinetiniams rodikliams. Į veną suleidus vienkartinę 0,2 mg/kg dozę, nustatytas dvifazis agalsidazės alfa pasiskirstymas ir eliminacija iš kraujotakos. Vyriškosios ir moteriškosios lyties pacientų farmakokinetiniai rodikliai reikšmingai nesiskyrė. Vyrams pusinės eliminacijos laikas buvo 108 ± 17 min., o moterims 89 ± 28 min. Pasiskirstymo tūris abiejų lyčių pacientams buvo lygus apytikriai 17 proc. kūno svorio. Pagal kūno svorį normalizuotas klirensas vyrams ir moterims buvo atitinkamai lygus 2,66 ir 2,10 ml/min/kg. Kadangi tiek vyrų, tiek moterų agalsidazės alfa farmakokinetinės savybės yra panašios, tikimasi, kad vyriškosios ir moteriškosios lyties pacientų agalsidazės alfa pasiskirstymas svarbiausiuose audiniuose ir organuose taip pat bus panašus.

Po 6 mėnesių gydymo Replagal 12 iš 28 vyriškosios lyties pacientų nustatyta, kad pasikeitė farmakokinetiniai rodikliai, įskaitant klirensą padidėjimą. Šie pokyčiai buvo susiję su nedideliu agalsidazės alfa antikūnų titro atsiradimu, tačiau tirtiems pacientams nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų saugumo ar poveikio pokyčių.

Remiantis kepenų biopsijų, atliktų Fabry liga sergantiems vyrams prieš skiriant vaisto dozę ir ją paskyrus, analize apskaičiuota, kad pusinės eliminacijos iš audinių laikas yra ilgesnis nei 24 val., o fermento biotransformacija kepenyse yra lygi 10 proc. paskirtos dozės.

Agalsidazė alfa yra baltymas. Nesitikima, kad ji jungtųsi su baltymais. Tikimasi, kad jos metabolinė degradacija vyks tokiu pat būdu, koku vyksta kitų baltymų degradacija, t. y. peptidų hidrolize. Mažai tikėtina agalsidazės alfa sąveika su vaistais.

Sutrikusi inkstų funkcija

Manoma, kad agalsidazės alfa eliminacija per inkstus yra nereikšmingas klirensą kelias, nes, esant sutrikusiai inkstų funkcijai, farmakokinetiniai rodikliai nepakinta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kadangi tikimasi, jog metabolizmas vyksta peptidų hidrolizės būdu, nemanoma, kad sutrikusi kepenų funkcija turėtų kliniškai reikšmingos įtakos agalsidazės alfa farmakokinetikai.

Vaikų populiacija

7-18 metų vaikams Replagal skirtas 0,2 mg/kg iš kraujotakos pasišalino greičiau nei suaugusiems. Vidutinis Replagal klirensas 7-11 metų vaikams, 12-18 metų paaugliams ir suaugusiems buvo atitinkamai 4,2 ml/min./kg, 3,1 ml/min./kg ir 2,3 ml/min./kg. Remiantis farmakodinaminiais

duomenimis, esant 0,2 mg/kg Replagal dozei, Gb3 koncentracija plazmoje yra daugmaž vienoda tarp paauglių ir mažų vaikų (žr. 5.1 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Nesitikima, kad yra genotoksinis ir karcinogeninis poveikis. Reprodukcinio toksiškumo tyrimais, atliktais su moteriškosios lyties žiurkėmis ir triušiais, nenustatyta jokio poveikio nėštumui ar vaisiaus raidai. Tyrimai siekiant nustatyti poveikį gimdymui ar peri- arba postnatalinei raidai, nebuvo atlikti. Nežinoma, ar Replagal prasiskverbia pro placentą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio fosfatas monobazinis monohidratas (E339)
Polisorbatas 20 (E432)
Natrio chloridas
Natrio hidroksidas (E524)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Cheminis ir fizinis stabilumas buvo stebėtas 24 valandas esant 25 °C temperatūrai.

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinis preparatas turi būti suvartojamas nedelsiant. Jei nesuvartojama iš karto, saugojimo laikas ir sąlygos prieš vartojimą turi būti vartotojo atsakomybėje ir negali būti ilgesnės nei 24 valandos esant 2°C–8 °C temperatūrai, nebent praskiedimas buvo atliekamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

3,5 ml infuzinio tirpalo koncentrato yra 5 ml talpos flakone (1 tipo stiklo) su kamščiu (butilo gumos, padengtos fluoro turinčia derva) ir nutraukiamu dangteliu su sandarikliu (aliumininiu). Pakuotėje gali būti 1, 4 arba 10 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

- Apskaičiuokite dozę ir nustatykite reikiamą Replagal flakonų skaičių.
- Bet koks dozės keitimas turi vykti tik nurodžius gydančiam gydytojui.
- Visą reikiamą Replagal koncentrato kiekį praskieskite 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Kadangi Replagal sudėtyje nėra jokių konservantų ar bakteriostatinių

medžiagų, reikia pasirūpinti, kad paruoštas tirpalas būtų sterilus. Dirbant reikia laikytis aseptikos taisyklių. Skiestą tirpalą atsargiai išmaišykite. Tirpalo nekratykite.

- Kadangi tirpale nėra konservantų, infuziją rekomenduojama pradėti kuo greičiau praskiedus tirpalą (žr. 6.3 skyrių).
- Prieš vartojant reikia patikrinti, ar tirpale nėra dalelių ir ar jo spalva nėra pakitusi.
- Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/189/001-003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2001 m. rugpjūčio 3 d.
Paskutinio perregistravimo data 2006 m. liepos 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informaciją apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI
IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS
IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas privalo su nacionaline kompetentinga institucija susitarti dėl savarankiškai leidžiamo Replagal vartojimo mokomosios programos turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir visus kitus programos aspektus.

Mokomosios medžiagos apie Replagal vartojimą tikslas – pateikti rekomendacijas, kaip valdyti su infuzija susijusių reakcijų ir vaistinio preparato vartojimo klaidų riziką dėl savarankiško leidimo ir (arba) infuzijos namuose.

Registruotojas užtikrina, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai tiekiamas Replagal, visiems sveikatos priežiūros specialistams, pacientams ir (arba) globėjams, ketinantiems skirti, išduoti arba vartoti Replagal, būtų pateikiamas šis mokomosios medžiagos rinkinys:

- sveikatos priežiūros specialistui skirtas savarankiško Replagal leidimo vadovas;
- pacientui ir (arba) globėjui ir (arba) sveikatos priežiūros specialistui skirtas savarankiško Replagal leidimo vadovas.

Sveikatos priežiūros specialistui skirtame savarankiško Replagal leidimo vadove turi būti šie pagrindiniai elementai:

- kontrolinis sąrašas, skirtas nustatyti paciento tinkamumą prieš pradėdant savarankišką infuziją namuose.
 - Pacientui klinikoje buvo atlikta pakankamai gerai toleruojamų infuzijų iš eilės (su infuzija susijusių reakcijų (SISR) nebuvo).
 - Pacientas laikomas mediciniškai stabilu.
 - Pacientas anksčiau laikėsi infuzijų grafiko.
 - Pacientas sutiko vartoti Replagal namuose.
 - Pacientas ir (arba) globėjas informuoti apie susijusią riziką, galimas komplikacijas ir reikalavimą palaikyti atvirą ryšį su gydančiu gydytoju, jiems taip pat pateikti kontaktiniai duomenys, kad galėtų susisiekti kritiniu atveju.
 - Pacientas ir (arba) globėjas atrodo tinkamai parengti ir supranta savarankiško vartojimo riziką.
 - Paciento namai yra saugūs (švarūs, higieniški, yra sandėliavimo zona atsargoms, vaistiniam preparatui bei skubios pagalbos vaistiniams preparatams) ir tinkamai įrengti.
 - Įrengtos greitos ir patikimos komunikacijos priemonės, jei iškiltų problemų.
- Sveikatos priežiūros specialistas turi užtikrinti, kad būtų paskirti ir lengvai prieinami vaistiniai preparatai, kad prireikus būtų sumažinta bet kokia kritiniu atveju kylanti rizika, o pacientas ir (arba) globėjas žino, kaip jais naudotis.
- Svarbu, kad pacientas visada šalia turėtų globėją arba atsakingą suaugusįjį, kuris prireikus galėtų įspėti jus, gydančiąjį gydytoją arba iškviesti skubią medicininę pagalbą.
- Nuodugniai išmokykite pacientą ir (arba) globėją, kaip atpažinti ir valdyti SISR, padidėjusio jautrumo reakcijas, vaistinio preparato vartojimo klaidas ir nepageidaujamus reiškinius (NR).
- Išsamiai supažindinkite pacientą ir (arba) globėją su Replagal vartojimo procedūromis, dozavimu ir infuzijos greičiu – šie duomenys turi būti įtraukti į infuzijų dienyną.
- Pabrėžkite, kad pacientui ir (arba) globėjui reikia pranešti jums, gydančiajam gydytojui apie visus reiškinius infuzijos metu ir po jos bei tai įrašyti į infuzijų dienyną.
- Infuzijų dienynas turi būti naudojamas kaip abipusės komunikacijos priemonė viso savarankiško Replagal leidimo metu.

Pacientui ir (arba) globėjui ir (arba) sveikatos priežiūros specialistui skirtame savarankiško Replagal leidimo vadove turi būti šie pagrindiniai elementai:

- svarbu, kad pacientas visada šalia turėtų globėją arba atsakingą suaugusįjį, kuris prireikus galėtų įspėti gydantįjį gydytoją arba iškviešti skubią medicininę pagalbą;
- tinkamo Replagal paruošimo ir leidimo metodo aprašymas, įskaitant tinkamą aseptinį metodą.
- gydytojo paskirtos dozės ir infuzijos greičio laikymosi svarba;
- namuose turi būti visi gydytojo paskirti vaistiniai preparatai parengiamajam gydymui arba bet kokių SISR gydymui. Svarbu laikytis visų nurodymų, susijusių su parengiamuoju gydymu arba sunkių SISR gydymu;
- informacija apie su infuzija susijusių reakcijų požymius bei simptomus ir rekomenduojami nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV) valdymo veiksmai pasireiškus simptomams;
- infuzijų dienyne turi būti registruojamos rekomenduojamos Replagal infuzijos, kad būtų lengviau reguliariai stebėti paciento sveikatos būklę, dokumentuojamos visos vaistinio preparato su infuzija susijusios reakcijos, įskaitant alergines padidėjusio jautrumo reakcijas prieš infuziją, infuzijos metu ar po jos, ir visos vaistinio preparato vartojimo klaidos.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KATONO DEŽUTĖ / 3,5 ML FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Replagal 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
agalsidazė alfa

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename flakone yra 3,5 mg agalsidazės alfa.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio fosfatas monobazinis monohidratas (E339), polisorbato 20 (E432), natrio chloridas, natrio hidroksidas (E524), injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 × 3,5 ml flakonas koncentrato infuziniam tirpalui
4 × 3,5 ml flakonai koncentrato infuziniam tirpalui
10 × 3,5 ml flakonų koncentrato infuziniam tirpalui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-I) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/01/189/001 1 flakonas
EU/1/01/189/002 4 flakonai
EU/1/01/189/003 10 flakonų

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Replagal

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**3,5 ML FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Replagal 1 mg/ml sterilus koncentratas
agalsidazė alfa
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3,5 ml

6. KITA

Laikyti šaldytuve.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Replagal 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui agalsidazė alfa

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Replagal ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Replagal
3. Kaip vartojamas Replagal
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Replagal
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Replagal ir kam jis vartojamas

Veiklioji Replagal medžiaga yra agalsidazė alfa (1 mg/ml). Agalsidazė alfa yra tam tikra žmogaus organizme aptinkamo α -galaktozidazės fermento forma. Ji gaunama ląstelėse aktyvavus α -galaktozidazės A geną. Po to šis fermentas išgaunamas iš ląstelių ir iš jo pagaminamas sterilus koncentratas, kuris naudojamas infuziniam tirpalui.

Replagal skirtas suaugusiems pacientams bei paaugliams ir vaikams nuo 7 metų patvirtintai Fabry ligai gydyti. Jis taikomas ilgalaikiai fermento pakaitinei terapijai, kai fermento organizme nėra arba jo kiekis yra mažesnis nei paprastai. Šitaip yra Fabry ligos atveju.

Pacientams, kurie buvo gydomi Replagal, po 6 mėnesių gydymo reikšmingai sumažėjo skausmas, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebo (netikrą vaistą). Replagal vartojusiems pacientams, sumažėjo kairiojo skilvelio masė, palyginti su placebo gydytais pacientais. Šie duomenys rodo, kad ligos simptomai pagerėja arba liga stabilizuojama.

2. Kas žinotina prieš vartojant Replagal

Replagal vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija agalsidazei alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš vartojant Replagal.

Jei pastebėjote bet kurį iš šių poveikių infuzijos metu ar po jos, Jūs turite nedelsiant pasakyti apie tai savo gydytojui:

- karščiavimas, šaltkrėtis, prakaitavimas, dažnas širdies ritmas;
- vėmimas;

- galvos svaigimas;
- dilgėlinė;
- rankų, pėdų, čiurnų, veido, lūpų, burnos ar ryklės tinimas, kuris gali sukelti rijimo ar kvėpavimo pasunkėjimą.

Gydytojas infuziją gali laikinai (5-10 min.), kol simptomai išnyks, nutraukti, o paskui tęsti ją.

Gydytojas šiems reiškiniams šalinti taip pat gali skirti kitus vaistus (antihistamininius preparatus arba kortikosteroidus).

Didesnę laiko dalį jūs galite gauti Replagal, nors ir atsiranda šie simptomai.

Pasireiškus sunkioms alerginėms (anafilaksinio tipo) reakcijoms, gali tekti nedelsiant nutraukti Replagal vartojimą. Tokiu atveju gydytojas turės skirti atitinkamą gydymą.

Gydant Replagal organizme gali susidaryti antikūnų. Jiems susidarius, Replagal poveikis išlieka. Ilgainiui šie antikūnai gali išnykti.

Jeigu Jums yra progresavusi inkstų liga, galite pajusti, kad gydymas Replagal sukelia nedidelį poveikį Jūsų inkstams. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Replagal.

Vaikams

Patirties gydant nuo 0 iki 6 metų vaikus yra nedaug, todėl dozavimo rekomendacijų šiai amžiaus grupei pateikti negalima.

Kiti vaistai ir Replagal

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu vartojate bet kokių vaistų, kurių sudėtyje yra chlorokvino, amjodarono, benokvino arba gentamicino, pasakykite savo gydytojui. Egzistuoja teorinė agalsidazės alfa aktyvumo sumažėjimo rizika.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Yra labai nedaug duomenų, kad nėštumo metu vartojamas Replagal nerodo jokio nepageidaujamo poveikio motinai ir naujagimiui.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami Replagal, galite vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Replagal sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 14,2 mg natrio ((valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,7 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems.

Replagal sudėtyje yra polisorbato 20

Kiekviename šio vaisto flakone yra 0,836 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,22 mg/ml. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate arba Jūsų vaikas yra alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistų atsekamumą, sveikatos priežiūros specialistas turėtų aiškiai užrašyti paskirto vaisto pavadinimą ir serijos numerį. Jei abejojate, pasikalbėkite su sveikatos priežiūros specialistu.

3. Kaip vartojamas Replagal

Ši vaistas turi būti leidžiamas ir jo leidimas stebimas tinkamai apmokytų sveikatos priežiūros specialistų, kurie taip pat apskaičiuos dozę, kurią jums reikia skirti. Išliekant gydytojo priežiūroje, po atitinkamų gydančiojo gydytojo ir (arba) slaugytojos mokymų, Replagal galima suleisti savarankiškai (pačiam pacientui arba globėjui). Leisti savarankiškai reikia esant atsakingam suaugusiajam.

Rekomenduojama dozė yra 0,2 mg 1 kg kūno svorio tenkanti infuzija. Tai sudaro apytikriai 14 mg, arba 4 stiklinius flakonus Replagal vidutinio svorio (70 kg) asmeniui.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

7–18 metų vaikams ir paaugliams galima vartoti 0,2 mg/kg dozę kas antrą savaitę.

Vaikams ir paaugliams yra didesnis polinkis pasireikšti su infuzija susijusiai reakcijai, negu suaugusiems žmonėms. Jeigu infuzijos metu pasireiškia koks nors šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui.

Vartojimo metodas

Prieš vartojant Replagal reikia praskiesti 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalu. Praskiestas Replagal leidžiamas į veną (paprastai rankos).

Infuzija atliekama kas antrą savaitę.

Kiekviena Replagal infuzijos į veną procedūra trunka 40 minučių. Gydymą prižiūrės gydytojas, kuris specializuojasi Fabry ligos gydyme.

Leidžiant savarankiškai, negalima keisti nurodytos infuzijos dozės ir greičio be gydančiojo gydytojo patvirtinimo.

Ką daryti pavartojus per didelę Replagal dozę

Jei manote, kad suvartojote daugiau Replagal nei reikėjo, kreipkitės į savo gydytoją.

Ką daryti pavartojus per mažą Replagal dozę

Jei manote, kad suvartojote mažiau Replagal nei reikėjo, kreipkitės į savo gydytoją.

Pamiršus pavartoti Replagal

Jei praleidote Replagal infuziją, kreipkitės į savo gydytoją.

Nustojus vartoti Replagal

Nenustokite vartoti Replagal nepasitarę su gydytoju. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu Jums pasireiškia sunki alerginė (anafilaksinio tipo) reakcija, gydytojas nedelsiant nutrauks Replagal vartojimą ir pradės Jums taikyti atitinkamą gydymą.

Daugelis nepageidaujamų reakcijų yra nesunkios arba vidutinio sunkumo. Ne rečiau kaip vienam iš 10 asmenų (dažnis „labai dažnas“) atliekant Replagal infuziją ar po jos gali pasireikšti reakcija (su infuzija susijusi reakcija) – šaltkrėtis, galvos skausmas, pykinimas, karščiavimas, nuovargis, netvirtumas, apsunkintas kvėpavimas, drebulys, kosėjimas ir vėmimas. Tačiau kai kurios reakcijos gali būti sunkios, todėl gali tekti skirti gydymą. Su infuzija susijusios reakcijos, pakenkiančios širdį, įskaitant širdies raumens išemiją, širdies nepakankamumą, gali pasireikšti pacientams, sergantiems Fabry liga ir pakenkti širdies struktūroms (dažnis „nežinomas“ (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)). Jūsų gydytojas gali laikinai nutraukti infuziją (5-10 min), kol simptomai išnyks, ir vėl pradėti infuziją. Taip pat gydytojas gali gydyti simptomus kitais vaistais (antihistamininiais arba kortikosteroidais). Didžiąją laiko dalį Jums vis dar bus skiriamas Replagal, net jeigu šie simptomai ir pasireikš.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- audinių patinimas (pvz., kojų, rankų);
- rankų ar kojų pirštų dilgčiojimas, tirpimas ar skausmas;
- skambėjimas ausyse;
- smarkus širdies plakimas;
- gerklės skausmas;
- pilvo skausmas, viduriavimas;
- išbėrimas;
- nugaros ar galūnių skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas;
- krūtinės skausmas, peršalimo simptomai, karščiavimas, pykinimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- maisto skonio pokytis, ilgai trunkantis miegas;
- akių perštėjimas;
- sustiprėjęs skambėjimas ausyse;
- padažnėjęs širdies plakimas, širdies ritmo sutrikimai;
- padidėjęs kraujospūdis, žemas kraujospūdis, veido paraudimas;
- užkimimas arba gerklės patinimas, nosies varvėjimas;
- pilvo diskomfortas;
- spuogai, paraudusi, niežtinti arba dėmėta oda, padidėjęs prakaitavimas;
- nemalonūs pojūčiai raumenyse ir kauluose, galūnių ar sąnarių pabrinkimas;
- padidėjęs jautrumas;
- krūtinės užgulimas, energijos stokos pojūtis, šalčio ar karščio pojūtis, į gripą panašūs simptomai, diskomfortas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sunki alerginė (anafilaksinio tipo) reakcija;
- mirksėjimo reflekso sutrikimas;
- padažnėjęs širdies plakimas;
- žemas deguonies kraujyje lygis ir tirštos gerklės išskyros;
- pakitęs uoslės pojūtis;
- dėl skysčio kaupimosi po oda gali patinti kūno dalys, atsirasti nėrinių pavidalo odos spalvos pokytis, pvz., kojose;
- sunkumo pojūtis;
- injekcijos vietos išbėrimas.

Vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis, apie kurį gauta pranešimų iš vaikų, apskritai buvo panašus į šalutinį poveikį, pastebėtą suaugusiems žmonėms. Tačiau su infuzija susijusios reakcijos (karščiavimas, apsunkintas kvėpavimas, krūtinės skausmas) ir erzinantis skausmas pasireiškė dažniau.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Replagal

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C)

Pastebėjus neištirpusių dalelių ar pakitus spalvai, Replagal vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Replagal sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra agalsidazė alfa. Kiekviename Replagal ml yra 1 mg agalsidazės alfa.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio fosfatas monobazinis monohidratas (E339), polisorbato 20 (E432), natrio chloridas, natrio hidroksidas (E524), injekcinis vanduo. Žr. 2 skyrių „Replagal sudėtyje yra natrio“ ir „Replagal sudėtyje yra polisorbato 20“.

Replagal išvaizda ir kiekis pakuotėje

Replagal yra koncentratas, skirtas infuziniam tirpalui. Vaistai gaunami stikliniais flakonais, kuriuose yra 3,5 mg/3,5 ml agalsidazės alfa. Pakuotėje yra 1, 4 arba 10 flakonų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
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 ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu bei jo atliekų tvarkymo instrukcija

Gydymą Replagal gali skirti tik gydytojas, turintis patirties gydant ligonius, sergančius Fabry liga ar kitomis paveldimomis medžiagų apykaitos ligomis.

Replagal dozė – 0,2 mg 1 kg kūno svorio; ji skiriama 40 min. trukmės infuzijos į veną būdu kas antrą savaitę.

1. Apskaičiuokite dozę ir nustatykite reikiamą Replagal flakonų skaičių.

2. Visą reikiamą Replagal koncentrato kiekį praskieskite 100 ml 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Kadangi Replagal sudėtyje nėra jokių konservantų ar bakteriostatinių medžiagų, reikia pasirūpinti, kad paruoštas tirpalas būtų sterilus. Dirbant reikia laikytis aseptikos taisyklių. Skiestą tirpalą atsargiai išmaišykite. Tirpalo nekratykite.
3. Prieš vartojant reikia patikrinti, ar tirpale nėra dalelių ir ar jo spalva nėra pakitusi.
4. Naudodami intraveninę sistemą su integruotu filtru, tirpalą leiskite 40 minučių. Kadangi tirpale nėra konservantų, infuziją rekomenduojama pradėti kuo greičiau. Tačiau nustatyta, kad skiesto tirpalo cheminės ir fizinės savybės lieka nepakitusios 24 val. esant 25 °C temperatūrai.
5. Replagal infuzijai atlikti naudokite atskirą kitiems vaistiniams preparatams nenaudotą intraveninę sistemą.
6. Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.