

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Replagal 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 1 mg agalzidāzes alfa (*agalsidase alfa*)*.
Katri 3,5 ml koncentrāta flakonā satur 3,5 mg agalzidāzes alfa.

*agalzidāze alfa ir cilvēka proteīns α -galaktozidāze A, ko ražo, izmantojot gēnu inženierijas tehnoloģiju cilvēka šūnu līnijā.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 14,2 mg nātrija katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Replagal indicēts ilgstošai enzīmu aizstājterapijai slimniekiem ar apstiprinātu Fabri /*Fabry*/ slimības diagnozi (α -galaktozidāzes A nepietiekamību).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanai ar Replagal jānotiek tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pacientu ar Fabri slimību vai citām pārmantotām metabolisma slimībām ārstēšanā.

Devas

Replagal ievada devā 0,2 mg/kg ķermeņa svara katru otro nedēļu 40 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pētījumi pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, nav veikti, un pašlaik attiecībā uz šiem pacientiem nevar ieteikt nekādu dozēšanas režīmu, jo drošība un efektivitāte vēl nav noskaidrota.

Ja pacientiem ir aknu darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi.

Ja pacientiem ir nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Plaši nieru bojājumi (eGFR < 60 ml/min) var ierobežot nieru reakciju uz enzīmu aizstājējterapiju. Pieejami ierobežoti dati par pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, vai pacientiem pēc nieru transplantācijas; netiek rekomendēta devas pielāgošana.

Pediatriskā populācija

Replagal drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 6 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Klīniskajos pētījumos par 7 – 18 gadus veciem bērniem, kas katru otro nedēļu saņēma 0,2 mg/kg Replagal negaidītas drošuma problēmas neradās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Infūzijas šķīdumu ievadiet 40 minūšu laikā, izmantojot intravenozo sistēmu ar obligātu filtru.

Neievadiet Replagal kopā ar citām zālēm tajā pašā intravenozajā sistēmā.

Pacientiem, kuri labi panes infūzijas, var apsvērt iespēju veikt Replagal infūzijas mājās, ja zāļu ievadīšanu veic pats pacients par viņu atbildīgā pieaugušā klātbūtnē vai pacienta aprūpētājs (patstāvīga ievadīšana). Lēmums par pacienta pārcelšanu uz mājas infūziju un/vai zāļu patstāvīgu ievadīšanu jāpieņem pēc ārstējošā ārsta izvērtējuma un ieteikuma.

Pirms patstāvīgas zāļu ievadīšanas uzsākšanas ārstējošajam ārstam un/vai medmāsei ir jānodrošina pacientam un/vai aprūpētājam atbilstoša apmācība. Devai un infūzijas ātrumam jāpaliek nemainīgam, atrodoties mājās, un tos nedrīkst mainīt bez veselības aprūpes speciālista uzraudzības. Ārstējošajam ārstam ir rūpīgi jāuzrauga patstāvīgā ievadīšana.

Visiem pacientiem, kuriem mājas infūzijas/patstāvīgās ievadīšanas laikā rodas nevēlamas blakusparādības, nekavējoties jāpārtrauc infūzijas process un jāvērsas pie veselības aprūpes speciālista. Iespējams, ka turpmākas infūzijas būs jāveic medicīnas iestādē.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Idiosinkrātiskas ar infūzijām saistītas reakcijas

13,7% ar Replagal ārstēto pieaugušo pacientu klīniskajos pētījumos attīstījās ar infūzijām saistītas idiosinkrātiskas reakcijas. Kopumā ar infūzijām saistītas reakcijas sievietēm bija sastopamas būtiski retāk nekā vīriešiem. Četriem no 17 (23,5%) ≥ 7 gadus veciem bērniem, kas iesaistīti klīniskos pētījumos, 4,5 gadus ilgās terapijas laikā (vidējais terapijas ilgums aptuveni 4 gadi) radās vismaz viena ar infūziju saistīta reakcija. Trim no 8 (37,5%) par 7 gadiem jaunākiem bērniem vidēji 4,2 gadus ilgajā novērošanas periodā radās vismaz viena ar infūziju saistīta reakcija. Parastākie simptomi bija drebuļi, galvassāpes,

slikta dūša, drudzis, pietvīkums un nespēks. Par nopietnām ar infūzijām saistītām reakcijām ziņojumi saņemti reti; pie novērotajiem simptomiem pieder drudzis, drebuļi, tahikardija, nātrene, slikta dūša/vemšana, angioedēma ar spiediena sajūtu rīklē, svilpjošu troksni elpojot un pietūkušu mēli. Infūzija var radīt arī tādus simptomus kā reibonis un hiperhidroze (pārmērīga svīšana). Pārskatot sirdsdarbības traucējumus, konstatēts, ka infūzijas reakcijas var būt saistītas ar hemodinamisku stresu, kas izraisa sirdsdarbības traucējumus pacientiem ar esošām Fabrī slimības izpausmēm sirdī.

Infūziju izraisītās reakcijas parasti parādās pirmo 2–4 mēnešu laikā pēc tam, kad uzsākta ārstēšana ar Replagal, lai gan dažreiz ir ziņots par vēlāku sākumu (pēc gada). Šīs parādības laika gaitā samazinājas. Ja parādās viegla vai mēreni stipra akūta reakcija uz infūziju, tai ir nekavējoties jāpievērš mediķa uzmanība un atbilstoši jārīkojas. Infūziju var pārtraukt uz laiku (uz 5 līdz 10 minūtēm), līdz simptomi izzūd, pēc tam infūziju drīkst atsākt. Ja reakcijas izpausmes ir vieglas un pārejošas, terapeitiska iejaukšanās vai infūzijas pārtraukšana var nebūt nepieciešama. Turklāt iepriekšēja perorāla vai intravenoza antihistamīna līdzekļu un/vai kortikosteroīdu ievadīšana 1 līdz 24 stundas pirms infūzijas var novērst minētās reakcijas gadījumus, kad bijusi vajadzīga simptomātiska terapija.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām. Ja parādās smagas paaugstinātas jutības vai anafilaktiskas reakcijas, Replagal ievadīšana ir nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija. Jāievēro pastāvošie neatliekamās terapijas medicīniskie standarti.

Antivielas pret proteīnu

Tāpat kā pret visiem proteīnu farmaceitiskajiem preparātiem, pacientiem var izveidoties antivielas pret proteīniem. Zems IgG antivielu titrs novērots aptuveni 24% vīriešu dzimuma pacientu, kuri ārstēti ar Replagal. Saskaņā ar ierobežotiem datiem vīriešu dzimuma pediatriiskajiem pacientiem šis procents ir zemāks un atbilst 7%. Šīs IgG antivielas sāk veidoties aptuveni pēc 3–12 ārstēšanas mēnešiem. Pēc 12 līdz 54 ārstēšanas mēnešiem 17% pacientu, kuri tika ārstēti ar Replagal, vēl aizvien konstatēja antivielas, bet 7% pacientu novēroja imunoloģiskās tolerances veidošanās pazīmes, uz kurām norāda IgG antivielu izzušana laika gaitā. Pārējiem 76% pacientu antivielas neizveidojās. Par 7 gadiem vecākiem bērniem 1/16 zēniem konstatēja IgG anti-alfa agalazīdāzes antivielas. Šim pacientam blakusparādību sastopamības palielināšanos nekonstatēja. Par 7 gadiem jaunākiem bērniem 0/7 zēnu konstatēja IgG anti-alfa agalazīdāzes antivielas. Klīniskajos pētījumos ļoti mazam skaitam pacientu ir ziņots par šaubīgu IgE antivielu pozitivitāti, kas nav saistīta ar anafilaksi.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Plaši nieru bojājumi var ierobežot nieru reakciju uz enzīmu aizstājējterapiju, iespējams, pamatā esošo neatgriezenisko patoloģisko izmaiņu dēļ. Šādos gadījumos nieru funkcijas samazināšanās saglabājas slimības dabiskās progresijas paredzamajās robežās.

Nātrijs

Šīs zāles satur 14,2 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,7% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Replagal nedrīkst ievadīt kopā ar hlorohīnu, amiodaronu, benohīnu vai gentamicīnu, jo minētajām vielām piemīt spēja inhibēt intracellulārās α -galaktozidāzes aktivitāti.

Tā kā α -galaktozidāze A pati ir enzīms, maz ticams, ka tā var izraisīt zāļu mijiedarbību, kurā starpposms ir citohroms P450. Klīniskajos pētījumos zāles neiropātisko sāpju ārstēšanai (tādas kā karbamazepīns, fenitoīns un gabapentīns) līdztekus tika dotas vairumam pacientu bez jebkādam mijiedarbības pazīmēm.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ir ļoti ierobežoti dati par Replagal iedarbībai pakļautām grūtniecībām. Pētījumi ar dzīvniekiem, pakļaujot tos zāļu iedarbībai organoģenēzes laikā, neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar grūtniecību vai embrija/augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Parakstot grūtniecēm, jāievēro piesardzība.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Replagal izdalās cilvēka pienā. Lietojot sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, jāievēro piesardzība.

Fertilitāte

Reproduktīvās spējas pētījumos ar žurku tēviņiem ietekmi uz tēviņu fertilitāti nekonstatēja.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Replagal neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos visbiežāk minētās nevēlamās blakusparādības bija ar infūzijām saistītās reakcijas, kas bija sastopamas 13,7% ar Replagal ārstētiem pacientiem pieaugušo. Vairums nevēlamo blakusparādību bija vieglas līdz mēreni smagas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, par ko saņemti ziņojumi no 344 pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar Replagal, ieskaitot 21 pacientu ar nieru saslimšanām (nieru mazspējas terminālajā stadijā), 30 bērnus (≤ 18 gadus veci) un 17 sieviešu dzimuma pacientes, un no spontānajiem ziņojumiem pēcreģistrācijas periodā. Informācija sniegta atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamībai (ļoti bieži $\geq 1/10$; bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$; retāk $\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$). Informācija par nevēlamām blakusparādībām, kuru sastopamības biežums norādīts kā “nav zināmi” (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem), iegūta no spontānajiem ziņojumiem pēcreģistrācijas periodā. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Gadījumu sastopamība vienam pacientam ir definēta kā reta, ņemot vērā ārstēto pacientu skaitu. Vienam pacientam var būt vairākas nevēlamās blakusparādības.

Agalzidāze alfa ir šādas nevēlamās blakusparādības.

1. tabula				
Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	perifēra tūska			
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes, reibonis, neiropātiskas sāpes, trīce, hipoestēzija, parestēzija	garšas sajūtas traucējumi, hipersomnija	Parosmija	

1. tabula				
Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Acu bojājumi		pastiprināta asarošana	pavājināts radzenes reflekss	
Ausu un labirinta bojājumi	troksnis ausīs	trokšņa ausīs pastiprināšanās		
Sirds funkcijas traucējumi	sirdsklauves	tahikardija, priekškambaru mirdzaritmija	Tahiaritmija	miokarda išēmija, sirds mazspēja, kambaru ekstrasistoles
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipertensija, hipotensija, pietvīkums		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	dispnoja, klepus, nazofaringīts, faringīts	aizsmakums, saspringuma sajūta rīklē, rinoreja	samazināts skābekļa piesātinājums, pastiprināta sekrēta izdalīšanās rīklē	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, caureja	diskomforts vēderā		
Ādas un zemādas audu bojājumi	izsitumi	nātrene, eritēma, nieze, pinnes, hiperhidroze	angioedēma, <i>livedo reticularis</i>	
Skeleta-muskuļu, saistaudu sistēmas un kaulu bojājumi	artralģija, sāpes ekstremitātēs, mialģija, muguras sāpes	diskomforta sajūta muskuļos un kaulos, perifēra tūska, locītavu pietūkums	smaguma sajūta	
Imūnās sistēmas traucējumi		paaugstināta jutība	anafilaktiska reakcija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	sāpes krūtīs, drebuļi, pireksija, sāpes, astēnija, nespēks	saspringuma sajūta krūtīs, nespēka pastiprināšanās, karstuma sajūta, aukstuma sajūta, gripai līdzīga slimība, diskomforts, vājums	izsitumi injekcijas vietā	

Skatīt arī 4.4. apakšpunktā.

Izvēlēto nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas, par kurām ziņots pēcreģistrācijas periodā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), var ietvert tādas sirds darbības traucējumus kā sirds aritmija (priekškambaru mirdzēšana, kambaru ekstrasistoles, tahiaritmija), miokarda išēmija un sirds mazspēja pacientiem ar Fabri slimību, kas skar sirds struktūras. Biežāk sastopamās ar infūziju saistītās reakcijas bija vieglas un ietvēra drebuļus, paaugstinātu ķermeņa temperatūru, pietvīkumu, galvassāpes, slikto dūšu, elpas trūkumu, trīci un niezi. Ar infūziju saistīti simptomi var būt arī reibonis, hiperhidroze, hipotensija, klepus, vemšana un nespēks. Ir ziņots par paaugstinātu jutību, tostarp anafilaksi.

Pediatriskā populācija

Blakusparādības, par kurām tika ziņots pediatriskajiem pacientiem (bērniem un pusaudžiem) parasti bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem. Tomēr ar infūziju saistītās reakcijas (paaugstināta ķermeņa temperatūra, elpas trūkums, sāpes krūtīs) un sāpju pastiprināšanās tika konstatētas biežāk.

Citas īpašas populācijas

Pacienti ar nieru mazspēju

Blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ar nieru mazspēju terminālajā stadijā, bija līdzīgas tām, par kurām ziņots vispārējā populācijā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos lietoja līdz 0,4 mg/kg reizi nedēļā, un šo devu drošuma profils bija līdzīgs kā ieteicamajai devai 0,2 mg/kg katru otro nedēļu

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pārējie gremošanas trakta un vielmaiņas produkti – Enzīmi. ATĶ kods: A16AB03

Darbības mehānisms

Fabri slimība ir glikosfingolipīdu uzkrāšanās traucējums, ko rada lizosomālā enzīma α -galaktozidāzes A nepietiekama aktivitāte, kādēļ uzkrājas globotriaozilceramīds (Gb3 vai GL-3, zināms arī kā keramīdetriheksozīds (ceramidetrihexoside – CTH)), šī enzīma glikosfingolipīdu substrāts. Agalzidāze alfa katalizē Gb3 hidrolīzi, atšķeļot no molekulas terminālo galaktozi. Ir konstatēts, ka ārstēšana ar šo enzīmu samazina Gb3 uzkrāšanos daudzu tipu šūnās, ieskaitot endotēlija un parenhīmas šūnas. Agalzidāze alfa tiek ražota cilvēka šūnu līnijā, lai nodrošinātu cilvēka glikozilācijas profilu, kas var ietekmēt tās uzņemšanu mannozes-6-fosfāta receptoros uz mērķa šūnu virsmas. 0,2 mg/kg deva (ievadot infūzijas veidā 40 minūtes) tika izvēlēta reģistrācijas klīniskajiem pētījumiem, lai īslaicīgi piesātinātu mannozes-6-fosfāta receptoru spēju internalizēt agalzidāzi alfa aknās un nodrošinātu enzīma izkliedi citos svarīgo orgānu audos. Pacientu dati norāda, ka farmakodinamiskās reakcijas sasniegšanai ir nepieciešama vismaz 0,1 mg/kg deva.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Replagal drošība un efektivitāte ir novērtēta divos nejaušās izvēles dubultaklos *placebo* kontrolētos pētījumos un atklātos papildzinātos pētījumos pavisam četrdesmit pacientiem ar Fabri slimības diagnozi,

kura pamatojās uz klīniskiem un bioķīmiskiem datiem. Pacienti saņēma ieteikto Replagal devu 0,2 mg/kg. Divdesmit pieciem pacientiem pabeidza pirmo pētījumu un uzsāka pildzināto pētījumu. Pēc sešiem terapijas mēnešiem pacientiem, kurus ārstēja ar Replagal, sāpes bija ievērojami samazinājušās salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar *placebo* ($p=0,021$), mērot saskaņā ar apstiprināta sāpju mērīšanas skalu [Brief Pain Inventory]. Tas saistījās ar medikamentu pret hroniskām neiropatiskām sāpēm lietošanas un pretsāpju medikamentu lietošanas dienu skaita ievērojamu samazinājumu. Turpmākajos pētījumos par 7 gadiem veciem ar vīriešu dzimuma pediatriiskajiem pacientiem sāpju samazināšanas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli pirms terapijas, novēroja pēc 9 un 12 ārstēšanas ar Replagal mēnešiem. Šis sāpju samazinājums saglabājās 4 Replagal terapijas gadus 9 pacientiem (7 – 18 gadiem veciem).

Izmantojot validētos instrumentus, konstatēts, ka ārstēšana ar Replagal, kas ilga 12 līdz 18 mēnešus, uzlaboja dzīves kvalitāti (QoL).

Pēc 6 terapijas mēnešiem Replagal stabilizēja nieru funkciju, salīdzinot ar pasliktināšanos *placebo* saņemušajiem pacientiem. Nieru biopsijas paraugi rādīja normālo glomeruļu daļas ievērojamu palielināšanos un glomeruļu ar mezangiālu paplašināšanos daļas ievērojamu samazināšanos pacientiem, kuri ārstēti ar Replagal, pretstatā pacientiem, kuri saņēmuši *placebo*. Pēc 12 līdz 18 mēnešiem uzturošās terapijas Replagal uzlaboja nieru funkciju, ko raksturoja ar glomeruļu filtrācijas ātrumu uz inulīna pamata, par $8,7 \pm 3,7$ ml/min. ($p=0,030$). Ilgstošāka terapija (48-54 mēneši) stabilizēja GFR vīriešu dzimuma pacientiem ar normālu sākotnējo GFR (≥ 90 ml/min/1,73 m²), kā arī pacientiem ar vieglu līdz mēreni smagu nieru disfunkciju (GFR 60 līdz < 90 ml/min/1,73 m²), tāpat palēninot nieru funkcijas pasliktināšanos un slimības attīstību līdz pēdējai stadijai vīriešu dzimuma Fabri pacientiem ar daudz smagāku nieru disfunkciju (GFR 30 līdz < 90 ml/min/1,73 m²).

Otrā pētījumā piecpadsmit pacientiem ar kreisā kambara hipertrofiju veica 6 mēnešu *placebo* kontrolētu pētījumu un uzsāka pildzināto pētījumu. Ārstēšana ar Replagal par 11,5 g samazināja kreisā kambara masu, ko mērtja ar magnētiskās rezonanses attēlveidošanu (MRI) kontrolētā pētījumā, kamēr pacientiem, kuri saņēma *placebo*, kreisā kambara masa palielinājās par 21,8 g. Turklāt pirmajā pētījumā, kurā bija iesaistīti 25 pacienti, Replagal radīja ievērojamu sirds masas samazināšanos pēc 12 līdz 18 mēnešiem uzturošās terapijas ($p<0,001$). Replagal saistīja arī ar miokarda kontrakciju spējas uzlabošanu, vidējā QRS ilguma samazināšanos un līdztekus notiekošu starpsienas biezuma samazināšanos ehokardiogrammā. Pēc terapijas ar Replagal divi pacienti ar Hisa kūlīša labā zara blokādi veiktajā pētījumā atguva normālu stāvokli. Turpmākajos atklātajos pētījumos ehokardiogrammā bija vērojama būtiska kreisā kambara masas samazināšanās gan vīriešu, gan sieviešu dzimuma Fabri pacientiem, kas Replagal bija saņēmuši 24 līdz 36 ar mēnešus. Ehokardiogrammā redzamā kreisā kambara masas samazināšanās gan vīriešu, gan sieviešu dzimuma Fabri pacientiem pēc 24 līdz 36 ārstēšanas ar Replagal mēnešiem tika skaidrota ar nozīmīgu simptomātisku uzlabošanu, ko, izmantojot NYHA un CCS, konstatēja Fabri pacientiem ar sākotnēji smagiem sirds mazspējas vai stenokardijas simptomiem.

Salīdzinot ar placebo, ārstēšana ar Replagal arī samazināja Gb3 uzkrāšanos. Pēc pirmajiem 6 terapijas mēnešiem bija novērojama tā vidējā samazināšanās aptuveni par 20 – 50% plazmā, urīna sedimentā, aknu, nieru un sirds biopsijas paraugos. Pēc 12 līdz 18 ārstēšanas mēnešiem plazmā un urīna sedimentā bija novērojama samazināšanās par 50 – 80%. Metaboliskās ietekmes bija saistītas arī ar klīniski ievērojamu svara pieaugumu, pastiprinātu svīšanu un palielinātu enerģiju. Atbilstoši Replagal klīniskajai iedarbībai ārstēšana ar šo enzīmu samazināja Gb3 uzkrāšanos daudzu tipu šūnās, ieskaitot nieru glomeruļu šūnas un tubulārās epitēlija šūnas, nieru kapilāru endotēlija šūnas (sirds un ādas kapilāru endotēlija šūnas netika pētītas) un sirds miocītus. Pediatriiskajiem vīriešu dzimuma Fabri slimniekiem Gb3 līmenis plazmā par 40 - 50% samazinājās pēc sešiem ārstēšanās ar Replagal 0,2 mg/kg mēnešiem, un šī samazināšanās saglabājās arī pēc terapijas 4 gadus ilgas ārstēšanas 11 pacientiem.

Replagal infūzijas mājās var veikt pacientiem, kuri šādas infūzijas labi panes.

Pediatriiskā populācija

Vīriešu dzimuma pediatrikajiem Fabri slimniekiem ≥ 7 gadus hiperfiltrācija var būt visagrīnākā izpausme tam, ka slimība ir skārusi nieres. Hipernormālā eGFRs samazināšanās tika konstatēta 6 mēnešu laikā pēc ārstēšanas ar Replagal uzsākšanas. Pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas ar alfa agalzidāzi pa 0,2 mg/kg pārnedēļās patoloģiski palielināts eGFĀ mazinājās no $143,4 \pm 6,8$ līdz $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² šajā apakšgrupā, un šāds eGFĀ stabilizējās normas robežās 4 gadu Replagal terapijas laikā, lietojot 0,2 mg/kg, tāpat kā eGFĀ pacientiem bez hiperfiltrācijas.

Zēniem vecumā ≥ 7 gadiem sirdsdarbības mainība terapijas sākumā bija patoloģiska un uzlabojās pēc 6 mēnešus ilgas ārstēšanas ar Replagal 15 zēniem, un uzlabojums saglabājās 6,5 gadus ilgas Replagal terapijas laikā, lietojot pa 0,2 mg/kg Replagal atklātā ilgstošā pētījuma pagarinājumā 9 zēniem. 9 zēniem kreisā kambara masas indekss (KKMI) attiecībā pret garumu^{2,7} pētījuma sākumā bija bērnu normas robežās (< 39 g/m^{2,7} zēniem); 6,5 gadu ilgas terapijas laikā kreisā kambara masas indekss palika stabils līmeņos, kas nepārsniedz kreisā kambara hipertrofijas (KKH) sliekšni. Otrajā pētījumā 14 pacientiem vecumā ≥ 7 gadiem rezultāti par sirdsdarbības mainību atbilda iepriekšējām atradēm. Šajā pētījumā tikai vienam pacientam sākumā bija KKH, un tā nemainīgi saglabājās visu pētījuma laiku.

0 – 7 gadus veciem pacientiem varētu secināt, ka ierobežotais datu apjoms neliecina par specifiskām drošības problēmām.

Pētījums pacientiem, kuri pāriet no beta agalzidāzes uz Replagal (agalzidāze alfa)

Atklātā nekontrolētā pētījumā ilgumā līdz 30 mēnešiem, ārstēja 100 pacientus [iepriekš neārstētus (n=29) vai iepriekš ārstētus ar beta agalzidāzi, kas sāka lietot Replagal (n=71)]. Analīzes periodā par nopietnām blakusparādībām tika ziņots 39,4% pacientu, kuri pārgāja no beta agalzidāzes, salīdzinot ar 31,0% pacientu, kuri pirms iesaistīšanās pētījumā nebija ārstēti. Šo pacientu, kuri pārgāja no beta agalzidāzes uz Replagal, drošuma profils atbilda citā klīniskajā praksē novērotajam. Ar infūziju saistītas reakcijas izpaudās 9 iepriekš neārstētiem pacientiem (31,0%), salīdzinot ar 27 mainītās terapijas pacientiem (38,0%).

Pētījums par dažāda dozēšanas režīma izmantošanu

Atvērtā randomizētā pētījumā netika konstatētas statistiski nozīmīgas vidējo izmaiņu no sākotnējā stāvokļa KKMI vai citu galīgo rādītāju atšķirības (sirds funkcionālais stāvoklis, nieru darbība un farmakodinamiskā iedarbība) atšķirības starp pieaugušiem pacientiem, kuri ārstēti 52 nedēļas, ievadot 0,2 mg/kg intravenozi katru otro nedēļu (n=20), un tiem pacientiem, kuri tika ārstēti, ievadot 0,2 mg/kg katru nedēļu (n=19). Pētījumā veiktās ārstēšanas laikā visās terapijas grupās KKMI palika nemainīgi stabils. Vispārējā būtisku nevēlamu blakusparādību sastopamība terapijas grupā neliecināja par acīmredzamu ārstēšanas režīma ietekmi uz dažādu ārstēšanas grupu būtisku nevēlamu blakusparādību profilu.

Imunogenitāte

Nav konstatēts, ka agalzidāzes alfa antivielas būtu saistītas ar klīniski nozīmīgu ietekmi uz drošību (piem., uz infūzijas reakcijām) vai efektivitāti.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Atsevišķas devas diapazonā no 0,007 – 0,2 mg enzīma uz kg ķermeņa svara tika ievadītas pieaugušiem pacientiem vīriešiem 20 – 40 minūšu intravenozās infūzijās, bet pacientes sievietes saņēma 0,2 mg enzīma uz kg ķermeņa svara 40 minūšu infūzijās. Enzīma deva būtiski neietekmēja farmakokinētiskās īpašības. Pēc vienas 0,2 mg/kg intravenozas devas agalzidāzei alfa bija divfāzu izkliedes un eliminācijas profils no asinsrites. Sieviešu un vīriešu dzimuma pacientu farmakokinētiskie parametri ievērojami neatšķīrās. Eliminācijas pusperiods bija 108 ± 17 minūtes vīriešiem, salīdzinot ar 89 ± 28 minūtēm sievietēm, un izkliedes tilpums abiem dzimumiem bija aptuveni 17% no ķermeņa svara. Klīrenss attiecināts pret ķermeņa svaru bija 2,66 un 2,10 ml/min/kg attiecīgi vīriešiem un sievietēm. Pamatojoties uz agalzidāzes

alfa farmakokinētisko īpašību līdzību vīriešiem un sievietēm, var pieļaut, ka arī izkļiede galvenajos audos un orgānos vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem ir līdzīga.

Pēc sešiem ārstēšanas ar Replagal mēnešiem 12 no 28 vīriešu dzimuma pacientiem bija izmainījusies farmakokinētika, ieskaitot šķietamā klīrensa palielinājumu. Šīs izmaiņas bija saistītas ar agalzidāzes alfa antivielu veidošanos mazā titrā, bet pētītajiem pacientiem netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz drošību vai efektivitāti.

Pamatojoties uz aknu biopsijas analīzi pirms un pēc devas vīriešiem ar Fabri slimību, tika novērtēts, ka audos eliminācijas pusperiods ir ilgāks par 24 stundām, un enzīma nonākšana aknās tika novērtēta kā aptuveni 10% no ievadītās devas.

Agalzidāze alfa ir proteīns. Tam nav sagaidāma tās saistīšanās ar proteīniem. Sagaidāms, ka tā metaboliskās noārdīšanās gaita būs tāda pati kā citiem proteīniem, t.i., peptīdu hidrolīze. Maz ticams, ka tā var izraisīt zāļu mijiedarbību.

Nieru darbības traucējumi

Agalzidāzes alfa elimināciju caur nierēm uzskata par nelielu klīrensa daļu, jo nieru funkcijas traucējumi nemaina farmakokinētiskos parametrus.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā metabolisms, domājams, notiek ar peptīdu hidrolīzi, nav sagaidāms, ka aknu funkcijas traucējumi varētu ietekmēt agalzidāzes alfa farmakokinētiku klīniski nozīmīgā veidā.

Pediatriskā populācija

7-18 gadus veciem bērniem, kas saņēma 0,2 mg/kg Replagal, preparāts no asinīm izzuda ātrāk nekā pieaugušajiem. Vidējais klīrenss 7-11 gadus veciem bērniem, 12-18 gadus veciem pusaudžiem un pieaugušajiem bija attiecīgi 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg un 2,3 ml/min/kg. Farmakokinētiskie dati ļauj secināt, ka, Replagal devai esot 0,2 mg/kg, Gb3 līmeņa samazināšanās plazmā pusaudžiem un maziem bērniem kopumā ir vairāk vai mazāk salīdzināma (skatīt apakšpunktā 5.1).

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Genotoksicitāte un iespējama kancerogenitāte nav ticama. Reproductīvās toksicitātes pētījumi žurku un trušu mātītēm nav parādījuši ietekmi uz grūsnību un augļa attīstību. Attiecībā uz dzemdību norisi vai peri/postnatālo attīstību pētījumi nav izdarīti. Nav zināms, vai Replagal šķērso placentāro barjeru.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Polisorbāts 20
Nātrijs hlorīds
Nātrijs hidroksīds
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Zāles ir ķīmiski un fizikāli stabilas 24 stundas temperatūrā 25°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas uzreiz, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Zāles parasti nevajadzētu uzglabāt ilgāk par 24 stundām 2 - 8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

6.5 Iepakojuma veids un saturs

3,5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai 5 ml flakonā (1. klases stikls) ar fluora sveķiem pārklātu butilgumijas aizbāzni, ar pārklājumu (alumīnija) un atdalāmu vāciņu. Iepakojuma lielumi ir 1, 4 vai 10 flakoni kārbā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

- Aprēķiniet vajadzīgo devu un Replagal flakonu skaitu.
- Jebkura devas maiņa jāveic tikai pēc ārstējošā ārsta norādījuma.
- Atšķaidiet visu vajadzīgo Replagal koncentrāta tilpumu 100 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā infūzijām. Jāuzmanās, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti, jo Replagal nesatur nekādus konservantus vai bakteriostatiskos aģentus; ievērojiet aseptisku tehniku. Pēc atšķaidīšanas šķīdumu uzmanīgi sajauciet, bet nekratiet.
- Tā kā konservanta nav klāt, ir ieteicams ievadīšanu sākt iespējami drīz pēc atšķaidīšanas (skatīt 6.3. apakšpunktu).
- Šķīdumu pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai tajā nav daļiņu un krāsas izmaiņu.
- Tikai vienai lietošanas reizei. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/01/189/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 03/08/2001

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 28/07/2006

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz :

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PSUR iesniegšanas un RPP atjaunināšanas datumi sakrīt, tos var iesniegt vienlaikus.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošo materiālu saturu un formātu Replagal ievadīšanai patstāvīgi, tostarp par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas kārtību un citiem programmas aspektiem.

Replagal lietošanas izglītojošo materiālu mērķis ir sniegt norādījumus, kā pārvaldīt ar infūziju saistītu reakciju un medikamentu lietošanas kļūdu risku, ko izraisa patstāvīga ievadīšana/infūzija mājās.

RAĪ nodrošina, ka ikvienā dalībvalstī, kur Replagal tiek tirgots, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētajiem, kuriem paredzēts izrakstīt, izsniegt vai lietot Replagal, ir pieejams/nodrošināts šāds izglītojošo materiālu komplekts:

- Veselības aprūpes speciālista rokasgrāmata par Replagal patstāvīgu lietošanu.
- Pacienta/aprūpētāja/ veselības aprūpes speciālista rokasgrāmata par Replagal patstāvīgu ievadīšanu.

Veselības aprūpes speciālista rokasgrāmatā par Replagal patstāvīgu ievadīšanu jāietver šādi galvenie elementi:

- KontROLSaraksts, lai noteiktu pacienta atbilstību, pirms sākt patstāvīgu infūzijas ievadīšanu mājās.
 - Pacientam klīnikā ir bijis pietiekams skaits secīgu labi panesamu infūziju (nav ar infūziju saistīto reakciju (IRR)).
 - Pacients tiek uzskatīts par medicīniski stabilu.
 - Pacientam ir infūzijas grafika ievērošanas vēsture.
 - Pacients ir piekritis saņemt Replagal mājās.
 - Pacients un/vai aprūpētājs ir apmācīti par saistītajiem riskiem, iespējamām komplikācijām un prasību uzturēt atklātu saziņu ar ārstējošo ārstu, tostarp par kontaktinformāciju ārkārtas situācijās.
 - Pacients un/vai aprūpētājs ir atbilstoši apmācīti un apzinās patstāvīgas ievadīšanas riskus.
 - Pacienta dzīvesvieta ir droša (tīra, higiēniska, ir uzglabāšanas vieta piederumiem, medikamentiem un neatliekamās palīdzības medikamentiem) un atbilstoši aprīkota.
 - Ir izveidoti ātras un uzticamas saziņas pasākumi gadījumam, ja rodas problēmas.
- Veselības aprūpes speciālistam jānodrošina, ka zāles ir izrakstītas un viegli pieejamas, lai vajadzības gadījumā mazinātu jebkādu risku, kas rodas ārkārtas situācijā, un pacients/aprūpētājs zina, kā tās lieto.
- Svarīgi, lai pacienta tuvumā vienmēr būtu aprūpētājs vai atbildīgs pieaugušais, kas nepieciešamības gadījumā var brīdināt Jūs, ārstējošo ārstu vai neatliekamo medicīnisko palīdzību.
- Sniegt pacientam/aprūpētajam detalizētu apmācību, kā identificēt un pārvaldīt IRR, paaugstinātas jutības reakcijas, medikamentu lietošanas kļūdas un blakusparādības.

- Sniegt pacientam/aprūpētājam detalizētu apmācību par Replagal ievadīšanas procedūrām, kā arī par devu un infūzijas ātrumu, kas jāiekļauj infūzijas dienasgrāmatā.
- Uzsvērt, ka pacientam/aprūpētājam ir jāinformē Jūs un ārstējošais ārsts par visiem notikumiem infūzijas laikā un pēc tās, kā arī jāatjaunina infūzijas dienasgrāmata.
- Infūzijas dienasgrāmata jāizmanto kā savstarpējās saziņas līdzeklis visā Replagal patstāvīgas ievadīšanas laikā.

Pacienta/aprūpētāja/veselības aprūpes speciālista rokasgrāmatā par Replagal patstāvīgu ievadīšanu jāietver šādi galvenie elementi:

- Tas, cik svarīgi, lai pacienta tuvumā vienmēr būtu aprūpētājs vai atbildīgs pieaugušais, kas nepieciešamības gadījumā var brīdināt ārstējošo ārstu vai neatliekamo medicīnisko palīdzību.
- Pareizas Replagal sagatavošanas un ievadīšanas tehnikas apraksts, tostarp pareiza aseptikas tehnika.
- Tas, cik svarīgi ievērot ārsta noteikto devu un infūzijas ātrumu.
- Visiem ārsta izrakstītajiem medikamentiem, kas paredzēti premedikācijai vai jebkuru IRR ārstēšanai, jābūt pieejamiem mājās. Svarīgi ievērot visus norādījumus attiecībā uz premedikāciju vai nopietnu IRR ārstēšanu.
- Informācija par pazīmēm un simptomiem saistībā ar infūziju saistītām reakcijām un ieteicamās darbības zāļu blakusparādību pārvaldībai, ja rodas simptomi.
- Infūzijas dienasgrāmatai jākalpo kā ieteikto Replagal infūziju uzskaitē un jāveicina regulāra pacienta veselības stāvokļa uzraudzība, lai dokumentētu jebkādas ar zālēm saistītas IRR, tostarp alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijas pirms vai pēc infūzijas vai tās laikā un jebkādas medikamenta lietošanas kļūdas.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Nav piemērojams

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KĀRBA / 3,5 ML FLAKONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Replagal 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
agalzidase alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 3,5 mg agalzidāzes alfa

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Polisorbāts 20
nātrijs hlorīds
nātrijs hidroksīds
ūdens injekcijām
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 x 3,5 ml flakons koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai
4 x 3,5 ml flakoni koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai
10 x 3,5 ml flakoni koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANA UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/01/189/001

EU/1/01/189/002

EU/1/01/189/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
3,5 ML FLAKONI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Replagal 1 mg/ml sterils koncentrāts
agalsidase alfa
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3,5 ml

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Replagal 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai agalsidase alfa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Replagal, un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Replagal lietošanas
3. Kā lietot Replagal
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Replagal
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Replagal, un kādam nolūkam tās/to lieto

Replagal aktīvā viela ir agalazīdāze alfa (1 mg/ml). Agalazīdāze alfa ir cilvēka enzīma α -galaktozidāzes forma. Tā veidojas, šūnās aktivizējot α -galaktozidāzes A gēnu. Enzīmu pēc tam izdala no šūnām, un no tā izgatavo sterilu koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai.

Replagal izmanto apstiprinātas Fabri slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kā arī pusaudžiem un bērniem no 7 gadu vecuma. To lieto ilgtermiņa enzīmu aizstājterapijā, ja enzīmu līmenis organismā nav vai ir zemāks par normu, kā tas ir Fabri slimības gadījumā.

Ārstēšana ar Replagal 6 mēnešus būtiski samazināja sāpes pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kas lietoja placebo (slēpta ārstēšana). Ar Replagal ārstētiem pacientiem samazinājās kreisā kambara masa, salīdzinot ar pacientiem, kas lietoja placebo. Šie rezultāti liecina, ka slimības simptomi mazinās vai slimības stāvoklis stabilizējās.

2. Kas Jums jāzina pirms Replagal lietošanas

Replagal Jums nedrīkst lietot šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret agalazīdāzi alfa vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Replagal lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja infūzijas laikā vai pēc tās konstatējat kādu no šīm parādībām:

- izteiktu drudzi, drebuļus, svīšanu, ātru sirdsdarbību;

- vemšanu;
- reiboni;
- nātreni;
- plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkumu, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu.

Jūsu ārsts var uz laiku (5 - 10 min.) pārtraukt infūziju, līdz simptomi pazūd, un tad atsākt zāļu ievadīšanu.

Jūsu ārsts var arī ārstēt šos simptomus ar citām zālēm (antihistamīnu grupas preparātiem vai kortikosteroīdu grupas preparātiem).

Lielākajā daļā gadījumu jūs varat saņemt Replagal arī tad, ja jums attīstās šie simptomi. Smagas alerģiskas (anafilaktiskas tipa) reakcijas gadījumā Replagal ievadīšana tiks nekavējoties pārtraukta, un jūsu ārsts uzsāks atbilstošu terapiju.

Ja ārstēšana ar Replagal liks jūsu organismam izstrādāt antivielas, tas nepārtrauks Replagal iedarbību un antivielas laika gaitā var izzust.

Ja slimojat ar progresējošu nieru slimību, iespējams, atklāsiet, ka Replagal terapija Jūsu nieru funkciju ietekmē ierobežoti. Pirms Replagal lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Bērni

Pieredze, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 6 gadiem, ir ierobežota, tāpēc nav iespējams sniegt ieteikumus par devām.

Citas zāles un Replagal

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat jebkādas zāles, kas satur hlorohīnu, amiodaronu, benohīnu vai gentamicīnu. Pastāv teorētisks ierobežotas agalīdzidāzes alfa iedarbības risks.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ļoti ierobežoti klīniskie dati par Replagal iedarbībai pakļautām grūtniecībām neuzrāda nevēlamu ietekmi uz māti vai jaundzimušo.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lietojot Replagal, Jūs varat vadīt automašīnu un apkalpot mehānismus.

Raplagal satur nātriju

Šīs zāles satur 14,2 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vāramās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,7% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Informācijas registrēšana

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, veselības aprūpes speciālistam ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs. Ja neesat pārliecināts, jautājiet savam veselības aprūpes speciālistam.

3. Kā lietot Replagal

Šīs zāles jāievada un ievadīšana jāuzrauga atbilstoši apmācītiem darbiniekiem, kuri arī aprēķinās Jums ievadāmo devu. Esot ārsta uzraudzībā, Replagal var ievadīt patstāvīgi (Jūs vai Jūsu aprūpētājs) pēc atbilstošas apmācības, ko sniedzis ārstējošais ārsts un/vai medmāsa. Patstāvīgā zāļu ievadīšana ir jāveic atbildīgā pieaugušā klātbūtnē.

Ieteicamā deva ir 0,2 mg uz katru kg ķermeņa svara infūzijas veidā. Tas ir aptuveni 14 mg vai 4 flakoni (stikla pudelītes) Replagal vidēja lieluma (70 kg) cilvēkam.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem (no 7–18 gadiem) var lietot 0,2 ml/kg devu reizi divās nedēļās.

Bērniem un pusaudžiem var būt lielāka ar infūziju saistītas reakcijas iespējamība nekā pieaugušajiem. Pastāstiet ārstam, ja Jums infūzijas laikā rodas kādas blakusparādības.

Lietošanas veids

Replagal pirms lietošanas ir jāatšķaida 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā. Pēc atšķaidīšanas Replagal ievada vēnā. Parasti tas ir rokā.

Infūziju veic reizi divās nedēļās.

Katru reizi, kad Jūs saņemat ārstēšanu, ir vajadzīgas 40 minūtes, lai Replagal ievadītu vēnā. Jūsu ārstēšanu uzraudzīs ārsts, kas ir speciālists Fabri slimības ārstēšanā.

Veicot zāļu ievadīšanu patstāvīgi, noteikto devu un infūzijas ātrumu nedrīkst mainīt bez ārstējošā ārsta piekrišanas.

Ja esat lietojis Replagal vairāk nekā noteikts

Ja uzskatāt, ka esat lietojis Replagal vairāk nekā noteikts, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat lietojis Replagal mazāk nekā noteikts

Ja uzskatāt, ka esat lietojis mazāk Replagal nekā noteikts, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Replagal

Ja esat izlaidis Replagal infūzijas ievadīšanas reizi, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.

Ja pārtraucat lietot Replagal

Nepārtrauciet Replagal lietošanu, nesazinoties ar savu ārstu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas smagas pakāpes alerģiska (anafilaktiska tipa) reakcija, Replagal ievadīšana nekavējoties tiks pārtraukta un ārsts uzsāks atbilstošus ārstēšanas pasākumus.

Vairums blakusparādību ir vieglas vai mēreni stipras. Vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem (ļoti bieži) Replagal infūzijas laikā vai pēc tās var rasties reakcija (ar infūziju saistīta reakcija). Tās simptomi ir drebuļi, galvassāpes, slikta dūša, drudzis, nespēks, nestabilitāte, apgrūtināta elpošana, trīce, klepus un vemšana. Tomēr dažas blakusparādības var būt smagas, un tām var būt vajadzīga ārstēšana. Pacientiem, kam ir Fabri (*Fabry*) slimība, kura skar sirds muskuļa anatomiskās struktūras, var rasties ar infūziju saistītas reakcijas, kuras ietekmē sirdsdarbību, piemēram, išēmija sirds muskulī un sirds mazspēja (nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)). Ārsts var īslaicīgi (5 – 10 min.) apturēt infūziju, līdz simptomi izzūd, un tad atkal to atsākt. Ārsts var arī uzsākt simptomu ārstēšanu ar citām zālēm (antihistamīniem vai kortikosteroīdiem). Vairumā gadījumu Jūs vēl aizvien saņemsiet Replagal arī tad, ja radīsies šie simptomi.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- audu tūska (piemēram, kāju, roku)
- tirpšana vai jutīguma samazināšanās, vai arī sāpes roku vai kāju pirkstos
- troksnis ausīs
- sirdsklauves
- sāpes kaklā
- sāpes vēderā, caureja
- izsitumi
- sāpes mugurā vai ekstremitātēs, muskuļu sāpes, locītavu sāpes
- sāpes krūtīs, saaukstēšanās simptomi, drudzis, slikta dūša

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- garšas sajūtas izmaiņas, miegainība
- acu asarošana
- trokšņa ausīs pastiprināšanās
- sirdsdarbības paātrināšanās, sirds ritma problēmas
- paaugstināts asinsspiediens, pazemināts asinsspiediens, sejas pietvīkums (apsārtums)
- aizsmakums vai spiediena sajūta rīklē, iesnas
- nepatīkamas sajūtas vēderā
- akne, apsārtusi, niezoša vai plankumaina āda, pārmērīga svīšana
- nepatīkama sajūta muskuļos un kaulos, locekļu vai locītavu pietūkums
- paaugstināta jutība
- saspringuma sajūta krūtīs, pieaugošs enerģijas trūkums, karstuma vai aukstuma sajūta, gripai līdzīgi simptomi, diskomforts

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- smagas alerģiskas (anafilaktiska tipa) reakcijas
- patoloģiska acu mirkšķināšana
- paātrināta sirdsdarbība
- zems skābekļa līmenis asinīs un lipīgi izdalījumi no rīkles
- ožas sajūtas izmaiņas
- šķidruma krāšanās zem ādas, kas var izraisīt ķermeņa daļu pietūkumu, mežģīņveida ādas krāsas izmaiņas, piemēram, uz kājas
- smaguma sajūta

- izsitumi injekcijas vietā

Bērni un pusaudži

Bērniem konstatētās blakusparādības kopumā bija līdzīgas tām, kuras konstatēja pieaugušajiem. Tomēr biežāk radās ar infūziju saistītas reakcijas (drudzis, apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs) un sāpju pastiprināšanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Replagal

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „EXP/Derīgs līdz?”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C)

Nedrīkst lietot Replagal, ja pamanāt, ka tas mainījis krāsu vai tajā ir redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Replagal satur

- Aktīvā viela ir: agalzidāze alfa. Katrs Replagal ml satur 1 mg agalzidāzes alfa.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
 - polisorbāts 20
 - nātrija hlorīds
 - nātrija hidroksīds
 - ūdens injekcijām

Replagal satur nātriju. Skatīt 2. punktu.

Replagal ārējais izskats un iepakojums

Replagal ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Zāles ir pieejamas flakonos (stikla pudelītēs), kas satur 3,5 mg/3,5 ml agalzidāzes alfa. Iepakojuma lielumi ir 1, 4 vai 10 flakoni kārbā. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Ārstēšanai ar Replagal jānotiek tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pacientu ar Fabri slimību vai citām pārmantotām metabolisma slimībām ārstēšanā

Replagal ievada devā 0,2 mg/kg ķermeņa svara katru otro nedēļu 40 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā.

1. Aprēķiniet vajadzīgo devu un Replagal flakonu skaitu.
2. Atšķaidiet visu vajadzīgo Replagal koncentrāta tilpumu 100 ml 9 mg/ml (0,9% svars/tilpums) nātrija hlorīda šķīdumā infūzijām. Jāuzmanās, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti, jo Replagal nesatur nekādus konservantus vai bakteriostatiskos aģentus; ievērojiet aseptisku tehniku. Pēc atšķaidīšanas šķīdumu uzmanīgi sajauciet, bet nekratiet.
3. Šķīdumu pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai tajā nav daļiņas un krāsas izmaiņas.
4. Infūzijas šķīdumu ievadiet 40 minūšu laikā, izmantojot intravenozo sistēmu ar obligātu filtru. Tā kā konservanta nav klāt, ir ieteicams ievadīšanu sākt iespējami drīz. Tomēr ir konstatēts, ka atšķaidītais šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas 25°C temperatūrā.
5. Nedrīkst ievadīt Replagal kopā ar citām zālēm tajā pašā intravenozajā sistēmā.
6. Tikai vienai lietošanas reizei. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.