

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Replagal 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg agalsidase alfa*.

Elke injectieflacon van 3,5 ml concentraat bevat 3,5 mg agalsidase alfa.

*agalsidase alfa is het menselijke eiwit α -galactosidase A dat met behulp van genetische manipulatietechnieken in een menselijke cellijn is gemaakt.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 14,2 mg natrium per injectieflacon.

Dit geneesmiddel bevat 0,836 mg polysorbaat 20 per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Een heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Replagal is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangende therapie bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (tekort aan α -galactosidase A).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Replagal dient te geschieden onder toezicht van een arts met ervaring bij het begeleiden van patiënten met de ziekte van Fabry of andere erfelijke stofwisselingsziekten.

Dosering

Replagal wordt om de week (één week overslaan) toegediend in een dosering van 0,2 mg/kg lichaamsgewicht, middels een intraveneus infuus gedurende 40 minuten.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten ouder dan 65 jaar, en voor deze patiënten kan op dit moment geen doseringsregime worden gegeven omdat de veiligheid en werkzaamheid nog niet zijn vastgesteld.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een verstoorde leverfunctie.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een verstoorde nierfunctie hoeft de dosering niet aangepast te worden.

Een omvangrijke nierbeschadiging (eGFR < 60 ml/min) kan de reactie van de nieren op de enzymvervangings therapie beperken. Over gebruik door patiënten die gedialyseerd worden of die een niertransplantatie hebben ondergaan zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar. Voor deze patiënten wordt een aanpassing van de dosis niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Replagal bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 6 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

In klinisch onderzoek bij kinderen (7-18 jaar) die om de week 0,2 mg/kg Replagal kregen, werden geen onverwachte veiligheidsproblemen vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Voor instructies voor de verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Dien de infuusoplossing toe met behulp van een intraveneuze lijn met een integraalfilter gedurende een periode van 40 minuten.

Dien Replagal niet gelijktijdig met andere werkzame stoffen in dezelfde intraveneuze lijn toe.

Thuisinfusie en toediening door de patiënt in de aanwezigheid van een verantwoordelijke volwassene of door de verzorger van de patiënt (zelftoediening) van Replagal kan worden overwogen voor patiënten die hun infusies goed verdragen. De beslissing om een patiënt over te zetten op thuisinfusie en/of zelftoediening moet worden genomen na beoordeling en aanbeveling door de behandelend arts.

Voordat wordt overgegaan op zelftoediening, moet de behandelend arts en/of verpleegkundige de patiënt en/of verzorger adequate training geven. De dosis en infusiesnelheid moeten thuis constant blijven, en mogen niet worden gewijzigd zonder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Zelftoediening moet nauwlettend worden gevolgd door de behandelend arts.

Patiënten bij wie bijwerkingen optreden tijdens de thuisinfusie/zelftoediening moeten het infusieproces onmiddellijk stopzetten en contact opnemen met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Volgende infusen moeten mogelijk in een klinische omgeving worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Idiosyncratische infusiegerelateerde bijwerkingen

13,7% van de volwassen patiënten die in klinisch onderzoek met Replagal werden behandeld, kreeg last van idiosyncratische reacties die met infuustoediening samenhangen. Vier van 17 (23,5%) pediatrische patiënten $\geq$ 7 jaar die aan klinische onderzoeken deelnamen, kregen ten minste één infusiereactie gedurende een behandelingsperiode van 4,5 jaar (gemiddelde duur van circa 4 jaar). Drie van 8 (37,5%) pediatrische patiënten < 7 jaar kregen ten minste één reactie gerelateerd aan de infusie

gedurende een gemiddelde observatieperiode van 4,2 jaar. De meest voorkomende symptomen zijn rillingen, hoofdpijn, misselijkheid, pyrexie, roodheid in het gezicht en vermoeidheid. Slechts zelden zijn ernstige infusiereacties gemeld. De gerapporteerde symptomen waren onder meer pyrexie, rillingen, tachycardie, urticaria, misselijkheid/overgeven, angioneurotisch oedeem met opgezette keel, stridor en een gezwollen tong. Andere infusiegerelateerde symptomen zijn onder meer duizeligheid en hyperhidrose. Een beoordeling van cardiale gebeurtenissen toonde aan dat infusiereacties in verband kunnen worden gebracht met hemodynamische stress, hetgeen cardiale gebeurtenissen tot gevolg heeft bij patiënten met reeds bestaande cardiale verschijnselen die veroorzaakt worden door de ziekte van Fabry.

De aanvang van infusiegerelateerde bijwerkingen trad over het algemeen in de eerste twee tot vier maanden na het begin van de behandeling met Replagal op, hoewel ook een latere aanvang (na 1 jaar) is gemeld. Deze bijwerkingen namen in de loop der tijd af. Indien er lichte of matige acute idiosyncratische reacties optreden, moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen en moeten de vereiste handelingen worden verricht. Het infuus kan tijdelijk (vijf tot tien minuten) worden onderbroken tot de symptomen zijn verdwenen, waarna het infuus opnieuw kan worden gestart. Als de effecten licht en van voorbijgaande aard zijn, hoeft er geen medische zorg te worden geboden en hoeft het infuus niet te worden onderbroken. Daarnaast voorkomen orale of intraveneuze behandeling vooraf met antihistamine en/of corticosteroiden, 1 tot 24 uur vóór het infuus, mogelijk het voordoen van daaropvolgende afweerreacties in die gevallen waar de symptomen behandeld moesten worden.

Overgevoelighedsreacties

Er zijn overgevoelighedsreacties gemeld. Bij ernstige overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties moet de toediening van Replagal onmiddellijk worden gestaakt en een adequate behandeling worden ingesteld. De geldende medische standaard voor spoedeisende medische behandeling dient te worden aangehouden.

Antistoffen tegen het eiwit

Zoals bij alle farmaceutische eiwitproducten, kunnen patiënten mogelijk antistoffen tegen het eiwit ontwikkelen. Bij ongeveer 24% van de mannen die met Replagal werden behandeld werd de ontwikkeling van een lage titer IgG-antistoffen waargenomen. Op basis van beperkte gegevens is vastgesteld dat dit percentage bij de mannelijke pediatrie populatie lager is (7%). Deze IgG-antistoffen lijken zich ongeveer drie tot twaalf maanden na behandeling te ontwikkelen. Na 12 tot 54 maanden behandeling werden bij 17% van de met Replagal behandelde patiënten nog steeds antistoffen aangetroffen, terwijl bij 7% aanwijzingen waren voor de ontwikkeling van immunologische tolerantie, gebaseerd op het na verloop van tijd verdwijnen van de IgG-antistoffen. Bij de resterende 76% was de uitslag van de test op antistoffen gedurende de gehele behandeling negatief. Bij pediatrie patiënten > 7 jaar, testte 1/16 mannelijke patiënten positief voor antistoffen tegen IgG-anti-agalsidase alfa tijdens het onderzoek. Bij deze patiënt werd er geen toename vastgesteld van de incidentie van bijwerkingen. Bij pediatrie patiënten < 7 jaar, testte 0/7 mannelijke patiënten positief voor antistoffen tegen IgG-anti-agalsidase alfa. In klinisch onderzoek bij een zeer beperkt aantal patiënten is randpositiviteit voor IgE-antistoffen gemeld die niet gepaard ging met anafylaxie.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Een omvangrijke nierbeschadiging kan de reactie van de nieren op de enzymvervangingstherapie mogelijk beperken, wat mogelijk het gevolg is van de onderliggende irreversibele pathologische veranderingen. In dergelijke gevallen blijft het verlies van de nierfunctie binnen het bereik dat op grond van de natuurlijke progressie van de ziekte mag worden verwacht.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 14,2 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 0,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Polysorbaat 20

Dit geneesmiddel bevat 0,836 mg polysorbaat 20 in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 0,22 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Replagal mag niet toegediend worden samen met chloroquine, amiodaron, benoquine of gentamicine omdat deze stoffen de activiteit van intracellulaire α -galactosidase kunnen inhiberen.

Omdat α -galactosidase A zelf een enzym is, is het onwaarschijnlijk dat door cytochroom P450 gemedieerde interactie optreedt. Bij klinische onderzoeken werden aan de meeste patiënten gelijktijdig geneesmiddelen tegen neuropathische pijn, zoals carbamazepine, fenytoïne en gabapentine toegediend zonder dat dit aanwijzingen voor interactie opleverde.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens over aan Replagal blootgestelde zwangerschappen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus bij gebruik van Replagal tijdens de orgaanvorming (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Replagal in de moedermelk wordt uitgescheiden. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Onderzoek naar de reproductie bij mannelijke ratten toonde geen effecten op de mannelijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Replagal heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen waren infusiegerelateerd en traden in klinisch onderzoek naar Replagal bij 13,7% van de volwassen patiënten op. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig van aard.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 1 staan de gemelde bijwerkingen van 344 patiënten die in klinische studies met Replagal zijn behandeld, inclusief 21 patiënten met nierziekte in het eindstadium, 30 pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar) en 98 vrouwelijke patiënten, en van spontane meldingen na het in de handel brengen van het geneesmiddel. De gegevens zijn gerangschikt naar SOC (Systeemorgaanklasse) en frequentie (zeer vaak $\geq 1/10$; vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$; soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$). De bijwerkingen met als incidentie 'niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden geschat)' zijn afgeleid van spontane meldingen na het in de handel brengen van het geneesmiddel. Binnen iedere frequentiegroep worden

bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Gezien het aantal behandelde patiënten is bij optreden van de bijwerking bij één enkele patiënt de frequentie aangeduid als 'soms'. In sommige gevallen traden bij één patiënt meerdere bijwerkingen op.

De volgende bijwerkingen werden gemeld met agalsidase alfa:

Tabel 1				
Systeem/orgaanklasse	Bijwerking			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	perifeer oedeem			
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid, neuralgie, tremor, hypoesthesie, paresthesie	dysgeusie, hypersomnie	parosmie	
Oogaandoeningen		traanproductie verhoogd	corneareflex verminderd	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	tinnitus	verergerde tinnitus		
Hartaandoeningen	hartkloppingen	tachycardie, atriumfibrillatie	tachyritmie	myocardiale ischemie, hartfalen, ventriculaire extrasystolen
Bloedvataandoeningen		hypertensie, hypotensie, overmatig blozen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu, hoesten, nasofaryngitis, faryngitis	dysfonie, keelbeklemming, rinorroe	zuurstofsaturatie verlaagd, toegenomen luchtweguitscheiding	
Maagdarmsstelselaandoeningen	braken, misselijkheid, abdominale pijn, diarree	abdominaal ongemak		
Huid- en onderhuidaandoeningen	uitslag	urticaria, erytheem, pruritus, acne, hyperhidrose	angio-oedeem, livedo reticularis	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	artalgie, pijn in extremiteit, myalgie, rugpijn	skeletspierongemak, perifere zwelling, gewrichtszwelling	zwaar gevoel	
Immuunsysteem-aandoeningen		overgevoeligheid	anafylactische reactie	

Tabel 1				
Systeem/orgaanklasse	Bijwerking			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pijn op de borst, koude rillingen, pyrexie, pijn, asthenie, vermoeidheid	borstongemak, vermoeidheid, zich warm voelen, het koud hebben, influenza-achtige ziekte, onwelbevinden, malaise	injectieplaatsrash	

Zie ook rubriek 4.4.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties die gemeld werden na het in de handel brengen van het geneesmiddel (zie ook rubriek 4.4) kunnen cardiale gebeurtenissen zijn, zoals hartritmestoornissen (voorkamerfibrillatie, ventriculaire extrasystolen, tachyritmie), myocardischemie, en hartfalen bij patiënten met de ziekte van Fabry waarbij de structuren van hart zijn aangetast. De vaakst voorkomende infusiegerelateerde reacties waren licht van aard en bestaan uit rillingen, pyrexie, roodheid in het gezicht, hoofdpijn, misselijkheid, dyspneu, tremor en pruritus. Infusiegerelateerde symptomen kunnen ook duizeligheid, hyperhidrose, hypotensie, hoesten, braken en vermoeidheid zijn. Overgevoeligheid, inclusief anafylaxie, is gemeld.

Pediatrische patiënten

De bijwerkingen die in de pediatrische populatie (kinderen en adolescenten) werden gemeld, waren over het algemeen gelijk aan de bijwerkingen die werden gemeld bij volwassenen. Infusiegerelateerde bijwerkingen (pyrexie, dyspneu, thoracale pijn) en verergering van de pijn kwamen echter vaker voor.

Andere speciale populaties

Patiënten met nierziekte

Bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten met nierziekte in het eindstadium waren gelijk aan die werden gemeld in de algemene patiëntenpopulatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

In klinisch onderzoek werden doses tot 0.4 mg/kg per week gebruikt en hun veiligheidsprofiel verschilde niet met dat van de aanbevolen dosis van 0.2 mg/kg om de andere week.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige producten voor het spijsverteringskanaal en de stofwisseling – Enzymen. ATC-code: A16AB03.

Werkingsmechanisme

De ziekte van Fabry is een stoornis van de opslag van glycosfingolipiden, veroorzaakt door een gebrekkige activiteit van het lysosomale enzym α -galactosidase A, die er toe leidt dat globotriaosylceramide (Gb3 of GL-3, ook bekend als ceramidetrihexocide (CTH)), het glycosfingolipide substraat voor dit enzym, zich ophoopt. Agalsidase alfa katalyseert de hydrolyse van Gb3 doordat het een terminaal galactose-residue van het molecuul afsplijft. Het is gebleken dat behandeling met dit enzym leidt tot een afname van accumulatie Gb3 in vele soorten cellen, waaronder endotheel- en parenchymcellen. Agalsidase alfa wordt gemaakt in een menselijke cellijn om te voorzien in een menselijk glycosylatieprofiel dat opname door mannose-6-fosfaat receptoren op de oppervlakte van targetcellen kan beïnvloeden. De dosis van 0,2 mg/kg (geïnfundeerd gedurende 40 minuten) werd voor de klinisch onderzoeken voor registratie geselecteerd met als doel het vermogen van de mannose-6-fosfaat receptoren om agalsidase alfa in de lever te internaliseren, tijdelijk te verzadigen waardoor het enzym naar andere relevante orgaanweefsels kan worden gedistribueerd. Gegevens met patiënten tonen aan dat minstens 0,1 mg/kg nodig is om een respons op het gebied van farmacodynamiek te bereiken.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Replagal is beoordeeld aan de hand van twee gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde onderzoeken en een aanvullend open label onderzoek bij in totaal 40 patiënten die op basis van klinische en biochemische aanwijzingen met de ziekte van Fabry waren gediagnosticeerd. Patiënten kregen de aanbevolen dosering van 0,2 mg/kg Replagal toegediend. Vijfentwintig patiënten maakten het onderzoek af en namen deel aan een aanvullend onderzoek. Na zes maanden was er een significante vermindering van de pijn, gemeten aan de hand van een gevalideerde pijnschaal (de Brief Pain Inventory) bij de met Replagal behandelde patiënten in vergelijking met de placebogroep ($p = 0,021$). Dit ging gepaard met een significante vermindering in het gebruik van medicijnen tegen chronische neuropathische pijn en van het aantal dagen dat patiënten medicijnen tegen de pijn kregen toegediend. In vervolgonderzoek werd na 9 en 12 maanden behandeling met Replagal bij mannelijke pediatrische patiënten ouder dan 7 jaar een vermindering van de pijn waargenomen in vergelijking met de Ausgangssituatie van voor de behandeling. Deze vermindering van de pijn bleef bij 9 patiënten gedurende de 4 jaar Replagalbehandeling behouden (bij patiënten van 7-18 jaar).

Twaalf tot 18 maanden behandeling met Replagal resulteerden in een verbetering van de kwaliteit van leven (KvL), gemeten met gevalideerde meetinstrumenten.

Na zes maanden behandeling leidde Replagal tot stabilisering van de nierfunctie, terwijl bij patiënten die een placebo kregen toegediend, een verslechtering werd gemeten. Nierbiopten bij patiënten die werden behandeld met Replagal lieten een significante toename zien van de fractie normale glomeruli, en een significante afname van de fractie glomeruli met mesangiumverwijding, in tegenstelling tot patiënten die werden behandeld met de placebo. Onderhoudstherapie met Replagal gedurende 12 tot 18 maanden leidde tot een verbetering van de nierfunctie zoals gemeten aan het inuline gebaseerde glomerulaire filtratiequotiënt, van $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p = 0,030$). Behandeling op langere termijn (48 tot 54 maanden) resulteerde in stabilisatie van de GFR bij mannelijke patiënten met een normale uitgangswaarde van de GFR (≥ 90 ml/min/1,73 m²) of bij mannelijke patiënten met een slechts licht tot matig gestoorde nierfunctie (GFR 60 tot < 90 ml/min/1,73 m²), en tot een vertraging van de snelheid waarmee de nierfunctie afneemt en waarmee verdere progressie naar het eindstadium van de nierziekte plaatsvindt bij mannelijke patiënten met de ziekte van Fabry met een ernstiger gestoorde nierfunctie (GFR 30 tot < 60 ml/min/1,73 m²).

In een tweede onderzoek maakten vijftien patiënten met een hypertrofie van de linker ventrikel een placebogecontroleerd onderzoek van zes maanden af en namen deel aan een aanvullend onderzoek. Behandeling met Replagal leidde volgens MRI-metingen in de gecontroleerde studie tot een afname van de massa van de linker hartkamer met 11,5 g, terwijl bij de patiënten die placebo kregen toegediend de massa van de linker hartkamer met 21,8 g toenam. Bovendien veroorzaakte Replagal in het eerste onderzoek, waarbij 25 patiënten betrokken waren, ook een significante afname van de cardiale massa na een onderhoudstherapie van 12 tot 18 maanden ($p < 0,001$). Replagal werd ook in verband gebracht met een verbeterde samentrekking van de hartspieren, een afname van de gemiddelde QRS-duur en een gelijktijdige afname van de omvang van het septum bij echocardiografie. Bij twee patiënten in het onderzoek met rechter bundeltakblok normaliseerde de situatie na behandeling met Replagal. Daaropvolgend open-label-onderzoek toonde een significante reductie van de uitgangswaarde in de linkerventrikelmassa aan, via echocardiografie bij zowel mannen als vrouwen met de ziekte van Fabry waargenomen gedurende 24 tot 36 maanden behandeling met Replagal. De dalingen in de linkerventrikelmassa die via echocardiografie bij zowel mannen als vrouwen met de ziekte van Fabry gedurende 24 tot 36 maanden behandeling met Replagal werden waargenomen, werden in verband gebracht met een significante verbetering van de symptomen, gemeten met behulp van de NYHA en CCS bij Fabry-patiënten met ernstig hartfalen of angineuze symptomen in de uitgangssituatie.

Vergeleken met de placebogroep verminderde door behandeling met Replagal eveneens de opslag van Gb3. Na de eerste zes maanden werd in plasma, urinesediment en biopsiemonsters van lever, nieren en hart een gemiddelde daling gezien van ongeveer 20 tot 50%. Na 12 tot 18 maanden werd een daling van 50-80% waargenomen in plasma en urinesediment. De metabole effecten zijn ook in verband gebracht met klinisch significant gewichtstoename, toegenomen transpiratie en toegenomen energie. In overeenstemming met het klinische effect van Replagal leidde behandeling met het enzym tot een lagere accumulatie van Gb3 in vele soorten cellen, zoals de renale glomerulaire en tubulaire epitheelcellen, de renale capillaire endotheelcellen (cardiale en dermale capillaire endotheelcellen werden niet onderzocht) en de cardiale myocyten. Bij mannelijke pediatrie Fabry-patiënten daalde de Gb3-concentratie in plasma na 6 maanden behandeling met Replagal 0,2 mg/kg met 40-50% en deze daling bleef aanhouden tot na in totaal 4 jaar behandeling bij 11 patiënten.

Bij patiënten die de infusies goed verdragen, kan het thuis laten plaatsvinden van de infusie met Replagal worden overwogen.

Pediatrie patiënten

Bij mannelijke pediatrie Fabry-patiënten ≥ 7 jaar kan hyperfiltratie de vroegste manifestatie zijn van een nieraandoening als gevolg van de ziekte. Binnen 6 maanden na aanvang van de behandeling met Replagal werd een daling van hun hypernormale eGFR's waargenomen. Na één jaar behandeling met agalsidase alfa 0,2 mg/kg om de week verminderde de abnormaal hoge eGFR bij deze subgroep van $143,4 \pm 6,8$ naar $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² en deze eGFR's stabiliseerden binnen het normale bereik gedurende een behandeling van 4 jaar met Replagal 0,2 mg/kg, net zoals de eGFR's van de patiënten zonder hyperfiltratie.

Bij mannelijke pediatrie patiënten ≥ 7 jaar was de hartslagvariabiliteit vóór aanvang van de behandeling abnormaal en verbeterde na 6 maanden behandeling met Replagal bij 15 jongens. Deze verbetering werd gedurende 6,5 jaar behandeling met Replagal 0,2 mg/kg behouden in een open-label uitbreidingsonderzoek op lange termijn bij 9 jongens. Bij 9 jongens met een linkerventrikelmassa-index (LVMI), vastgelegd op basis van de lengte^{2,7} binnen het normale bereik voor kinderen (< 39 g/m^{2,7} bij jongens) vóór aanvang van de behandeling, bleef de LVMI stabiel, met waarden onder de drempel voor linkerventrikelhypertrofie (LVH), en dit gedurende de behandeling van 6,5 jaar. In een tweede onderzoek, bij 14 patiënten ≥ 7 jaar, kwamen de resultaten met betrekking tot de hartslagvariabiliteit overeen met eerdere bevindingen. In dit onderzoek had slechts één patiënt LVH vóór aanvang van de behandeling en deze patiënt bleef gedurende de tijd stabiel.

Voor patiënten tussen 0 en 7 jaar gaven de beperkt beschikbare gegevens geen aanwijzing over specifieke veiligheidsproblemen.

Onderzoek bij patiënten die van agalsidase bèta overschakelen op Replagal (agalsidase alfa)

100 patiënten [therapienaïeve patiënten (n = 29) of patiënten die eerder behandeld waren met agalsidase bèta en die op Replagal overschakelden (n = 71)] werden gedurende maximaal 30 maanden in een open-label, ongecontroleerd onderzoek behandeld. Een analyse toonde aan dat ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 39,4% van de patiënten die van agalsidase bèta overschakelden in vergelijking met 31,0% bij de patiënten die voor aanvang van het onderzoek terapienaïef waren. De patiënten die van agalsidase bèta op Replagal overschakelden, hadden een veiligheidsprofiel dat overeenkwam met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen tijdens ander klinisch onderzoek. Infusiegerelateerde reacties kwamen voor bij 9 patiënten van de terapienaïeve populatie (31,0%) in vergelijking met 27 patiënten van de populatie die overschakelde (38,0%).

Onderzoek met verschillende doseringsregimes

In een open-label, gerandomiseerd onderzoek waren er geen statistisch significante verschillen in de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline LVMI-waarden of andere eindpunten (hartfunctiestatus, nierfunctie en farmacodynamische activiteit) tussen volwassen patiënten die gedurende 52 weken om de andere week intraveneus behandeld werden met 0,2 mg/kg (n = 20) en volwassen patiënten die elke week behandeld werden met 0,2 mg/kg (n = 19). De LVMI-waarden bleven in elke behandelingsgroep stabiel gedurende de behandelingsperiode van het onderzoek. Uit de totale incidentie van ernstige bijwerkingen (SAE's) per behandelingsgroep bleek geen duidelijk effect van het behandelingsregime op het profiel van ernstige bijwerkingen in de verschillende behandelingsgroepen.

Immunogeniciteit

Er is niet gebleken dat afweerstoffen tegen agalsidase alfa verband houden met klinisch significante effecten op de veiligheid (bijv. reacties op infusie) of werkzaamheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aan volwassen mannelijke patiënten werden enkelvoudige doseringen agalsidase alfa (variërend van 0,007 tot 0,2 mg enzym per kg lichaamsgewicht) toegediend in de vorm van een twintig tot veertig minuten durend intraveneus infuus, terwijl vrouwelijke patiënten 0,2 mg enzym per kilogram lichaamsgewicht kregen in de vorm van een 40 minuten durend infuus. De farmacokinetische eigenschappen werden vrijwel niet beïnvloed door de dosis van het enzym. Na één intraveneuze dosering van 0,2 mg/kg had agalsidase alfa een bifasisch profiel van distributie en eliminatie uit de circulatie. Er bestonden tussen de mannelijke en vrouwelijke patiënten geen significante verschillen in de farmacokinetische parameters. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 108 ± 17 minuten bij mannen en 89 ± 28 minuten bij vrouwen, terwijl het distributievolume bij beide geslachten ongeveer 17% van het lichaamsgewicht was. De voor lichaamsgewicht gecorrigeerde klaring bedroeg 2,66 en 2,10 ml/min/kg voor respectievelijk mannen en vrouwen. Op basis van de gelijkwaardigheid van de farmacokinetische eigenschappen van agalsidase alfa bij mannen en vrouwen is de verwachting dat de weefseldistributie in belangrijke weefsels en organen bij mannelijke en vrouwelijke eveneens vergelijkbaar is.

Na zes maanden behandeling met Replagal toonden 12 van de 28 mannelijke patiënten een veranderd farmacokinetisch patroon, zoals een duidelijke toename van de klaring. Deze veranderingen werden in verband gebracht met de ontwikkeling van lage titer afweerstoffen tegen agalsidase alfa maar er werden geen klinisch significante effecten op de veiligheid of de werkzaamheid waargenomen bij de onderzochte patiënten.

Op basis van analyse van leverbiopsies voor en na de dosering bij mannen met de ziekte van Fabry werd de halfwaardetijd in het weefsel geschat op meer dan 24 uur. De opname van het enzym door de lever wordt geschat op 10% van de toegediende dosering.

Agalsidase alfa is een eiwit. De verwachting is dat het zich niet zal binden aan eiwitten. Verwacht wordt dat de metabole afbraak dezelfde routes zal volgen als bij andere eiwitten, bijvoorbeeld peptide hydrolyse. Agalsidase alfa is waarschijnlijk niet gevoelig voor interactie met andere geneesmiddelen.

Verstoorde nierfunctie

Eliminatie van agalsidase alfa door de nieren wordt beschouwd als een onbelangrijke klaringsroute omdat de farmacokinetische parameters niet veranderen door een gestoorde nierfunctie.

Verstoorde leverfunctie

Omdat normaalgesproken metabolisme optreedt door middel van peptide hydrolyse, zal een verstoorde leverfunctie naar verwachting de farmacokinetiek van agalsidase alfa niet klinisch significant wijzigen.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen met een leeftijd van 7-18 jaar werd Replagal toegediend met een dosis van 0,2 mg/kg sneller uit de circulatie geklaard dan bij volwassenen. De gemiddelde klaring van Replagal bij kinderen in de leeftijd van 7-11 jaar, bij adolescenten in de leeftijd van 12-18 jaar en bij volwassenen was respectievelijk 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg en 2,3 ml/min/kg. De farmacodynamische gegevens suggereren dat met een dosis van 0,2 mg/kg Replagal de dalingen van de Gb3-concentratie in plasma min of meer vergelijkbaar zijn tussen adolescenten en jonge kinderen (zie rubriek 5.1).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering. Men verwacht geen genotoxisch en carcinogeen effect. Onderzoek naar toxiciteit bij voortplanting van vrouwelijke ratten en konijnen wijzen niet op effecten voor zwangerschap of de groeiende foetus. Er is geen onderzoek gedaan met betrekking tot de bevalling of peri/postnatale ontwikkeling. Het is niet bekend of Replagal de placenta passeert.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumfosfaat monobasisch, monohydraat (E339)
Polysorbaat 20 (E432)
Natriumchloride
Natriumhydroxide (E524)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Gedurende 24 uur en bij 25 °C is de chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik aangetoond.

Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagduur bij gebruik en de voorwaarden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie in een 5 ml injectieflacon (Type 1-glas) met een stop (van fluor-hars gecoat butylrubber) en een eendelig afsluitkapje (van aluminium) met afscheurschijfje. Verpakkingen van 1, 4 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons Replagal.
- De dosis mag alleen worden gewijzigd op aanwijzing van de behandelend arts.
- Verdun het totale benodigde volume Replagalconcentraat in 100 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Zorg dat de geprepareerde oplossing steriel blijft, aangezien Replagal geen conserveringsmiddelen of bacteriostatische stoffen bevat; er dient gebruik gemaakt te worden van aseptische technieken. Beweeg de verdunde oplossing bij het mengen voorzichtig heen en weer; niet schudden.
- Aangezien het product geen conserveringsmiddel bevat, wordt aanbevolen om zo snel mogelijk na verdunning met de toediening te beginnen (zie rubriek 6.3).
- Oplossingen dienen visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en verkleuring voordat ze worden toegediend.
- Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/189/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/08/2001

Datum van laatste verlenging: 28/07/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<https://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN
HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA
TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER
UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN
VOLDAAAN**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Als de indieningsdata van een PSUR en de aanpassing van het RMP samenvallen, kunnen ze op hetzelfde moment worden ingediend.

• Extra risicobeperkende maatregelen

De vergunninghouder moet met de nationale bevoegde autoriteit overeenstemming bereiken over de inhoud en de vorm van de voorlichtingsmaterialen voor het gebruik van Replagal bij zelftoediening, met inbegrip van de communicatiemiddelen, de wijze van distributie en alle andere aspecten van het programma.

De voorlichtingsmaterialen voor het gebruik van Replagal zijn bedoeld als leidraad bij het beheersen van de risico's van infusiegerelateerde reacties en medicatiefouten als gevolg van zelftoediening/thuisinfusie.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke Lidstaat waar Replagal in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, en patiënten/verzorgers van wie verwacht wordt dat ze Replagal voorschrijven, verstrekken of gebruiken, toegang hebben tot/worden voorzien van het volgende pakket met voorlichtingsmaterialen:

- Richtlijn voor de beroepsbeoefenaar voor zelftoediening van Replagal;
- Richtlijn voor de patiënt/verzorger/beroepsbeoefenaar voor zelftoediening van Replagal.

De richtlijn voor de beroepsbeoefenaar voor zelftoediening van Replagal moet de volgende kernelementen bevatten:

- Checklist om te bepalen of de patiënt in aanmerking komt voordat met de zelftoediening van het thuisinfuus wordt begonnen.
 - De patiënt heeft een voldoende aantal van opeenvolgende goed getolereerde infusies (geen IRR's) in de kliniek gehad.
 - De patiënt wordt medisch stabiel beschouwd.
 - De patiënt heeft zich in het verleden aan het infusieschema gehouden.
 - De patiënt heeft ermee ingestemd om Replagal thuis te krijgen.
 - De patiënt en/of de verzorger zijn getraind over de risico's van thuisinfusie, de mogelijke complicaties en de noodzaak van een open communicatie met de behandelend arts, met inbegrip van de contactgegevens voor noodgevallen.
 - De patiënt en/of verzorger lijken voldoende getraind en bewust van de risico's van zelftoediening.
 - Het huis van de patiënt is veilig (schoon, hygiënisch, opslagruimte voor voorraden, geneesmiddelen en noodmedicatie) en adequaat toegerust.
 - Snelle en betrouwbare communicatiemaatregelen zijn getroffen, voor het geval zich problemen voordoen.

- De beroepsbeoefenaar moet er voor zorgen dat de geneesmiddelen zijn voorgeschreven en direct beschikbaar zijn om, in geval van nood elk risico te beperken dat kan optreden, en dat de patiënt/verzorger weet hoe deze te gebruiken.
- Het belang dat de patiënt altijd een verzorger of verantwoordelijke volwassene in de buurt heeft die u, de behandelend arts of medische spoedhulp kan waarschuwen als dat nodig is.
- Geef de patiënt/verzorger een gedetailleerde training over hoe infusiegerelateerde reacties (IRR's), overgevoeligheidsreacties, medicatiefouten en bijwerkingen te herkennen en te behandelen.
- Geef de patiënt/verzorger een gedetailleerde training over de toedieningsprocedures van Replagal, evenals de dosering en infusiesnelheid die moet worden opgenomen in het Infusedagboek.
- Benadruk de noodzaak voor de patiënt/verzorger om met u, de behandelend arts, elk voorval dat optreedt tijdens en na de infusie te bespreken, en het Infusedagboek bij te werken.
- Het Infusedagboek moet worden gebruikt als een instrument voor wederzijdse communicatie tijdens de zelftoediening van Replagal.

De richtlijn voor de patiënt/verzorger/beroepsbeoefenaar voor zelftoediening van Replagal moet de volgende kernelementen bevatten:

- Het belang dat de patiënt altijd een verzorger of verantwoordelijke volwassene in de buurt heeft die de behandelend arts of medische spoedhulp kan waarschuwen als dat nodig is.
- Een beschrijving van de juiste voorbereiding en toedieningstechniek voor Replagal, met inbegrip van de juiste aseptische techniek.
- Het belang om zich aan de dosering en de infusiesnelheid te houden die zijn voorgeschreven door de arts.
- Elk geneesmiddel dat is voorgeschreven door uw arts als pre-medicatie of ter behandeling van een IRR moet thuis beschikbaar zijn. Het is belangrijk om elke instructie op te volgen met betrekking tot pre-medicatie of behandeling van ernstige IRR's.
- Informatie over tekenen en symptomen die gerelateerd zijn aan infusiegerelateerde reacties en aanbevolen acties voor het behandelen van bijwerkingen wanneer symptomen optreden.
- Het Infusedagboek moet worden gebruikt als registratie van de aanbevolen Replagal-infusies en moet een regelmatige controle van de gezondheidstoestand van de patiënt mogelijk maken om eventuele productgerelateerde IRR's te documenteren, met inbegrip van overgevoeligheidsreacties van het allergische type voor, tijdens of na de infusie en eventuele medicatiefouten.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING / 3,5 ML INJECTIEFLACON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Replagal 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
agalsidase alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Een injectieflacon bevat 3,5 mg agalsidase alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumfosfaat monobasisch, monohydraat (E339), polysorbaat 20 (E432), natriumchloride, natriumhydroxide (E524), water voor injectie.
Zie de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 x 3,5 ml per injectieflacon concentraat voor oplossing voor infusie
4 x 3,5 ml per injectieflacon concentraat voor oplossing voor infusie
10 x 3,5 ml per injectieflacon concentraat voor oplossing voor infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intraveneus gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/189/001 1 injectieflacon
EU/1/01/189/002 4 injectieflacons
EU/1/01/189/003 10 injectieflacons

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Replagal

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON 3,5 ML PRESENTATIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Replagal 1 mg/ml steriel concentraat
agalsidase alfa
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3,5 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Replagal, 1 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie agalsidase alfa

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Replagal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Replagal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof is agalsidase alfa (1 mg/ml). Agalsidase alfa is een vorm van het menselijke enzym α -galactosidase dat wordt gemaakt door het inschakelen van het gen voor α -galactosidase A in cellen. Het enzym wordt vervolgens uit de cel gehaald en omgezet in een steriel concentraat voor oplossing voor infusie.

Replagal wordt gebruikt bij de behandeling van zowel volwassen patiënten als jongeren en kinderen vanaf 7 jaar met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry. Het wordt toegepast als langdurige therapie met vervangende enzymen wanneer de hoeveelheid enzym in het lichaam afwezig of lager is dan normaal, zoals bij de ziekte van Fabry.

Na 6 maanden behandeling werd met Replagal een significante vermindering van de pijn bereikt in vergelijking met patiënten die een placebo (negenesmiddel) kregen. Replagal verminderde de linkerventrikelmassa bij behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die een placebo kregen. Deze resultaten laten uitschijnen dat de klachten van de ziekte verbeteren of dat de ziekte stabiliseert.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat dit middel wordt gebruikt.

Als u tijdens of na een infusie een van deze bijwerkingen opmerkt, dan moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen:

- hoge koorts, rillingen, zweten, snelle hartslag
- braken
- licht gevoel in het hoofd
- galbulten
- opzwellen van de handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel wat slikken of ademen moeilijk kan maken.

Mogelijk onderbreekt uw arts het infuus tijdelijk (5 tot 10 minuten) totdat de klachten verdwijnen en wordt het infuus daarna weer hervat.

Het kan ook zijn dat uw arts de klachten met andere geneesmiddelen behandelt (met antihistaminen of corticosteroïden).

Het optreden van deze klachten verhindert de toediening van Replagal meestal niet.

Als u een ernstige allergische reactie opmerkt (van het type anafylactisch), dan wordt de toediening van Replagal onmiddellijk gestaakt en zal uw arts u hiervoor op de juiste wijze behandelen.

Als de behandeling met Replagal ervoor zorgt dat uw lichaam antistoffen aanmaakt, betekent dit niet dat Replagal hierdoor niet meer werkt en de antistoffen verdwijnen mogelijk met de tijd.

Als u een gevorderde nierziekte heeft, kan het zijn dat uw behandeling met Replagal een beperkt effect heeft op uw nieren. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Kinderen

De ervaring met kinderen in de leeftijd van 0 tot 6 jaar is beperkt en daarom kan er geen doseringsadvies worden gegeven voor deze leeftijdsgroep.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Replagal nog andere geneesmiddelen in, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts als u geneesmiddelen gebruikt die chloroquine, amiodaron, benoquine of gentamicine bevatten. Er bestaat namelijk een theoretisch risico op een verminderde werking van agalsidase alfa.

Zwangerschap en borstvoeding

Uit de zeer beperkte klinische gegevens over aan Replagal blootgestelde zwangerschappen bleken geen bijwerkingen voor de moeder en de pasgeborene.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag autorijden en machines gebruiken wanneer u Replagal gebruikt.

Replagal bevat natrium

Dit middel bevat 14,2 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,7% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Replagal bevat polysorbaat 20

Dit medicijn bevat 0,836 mg polysorbaat 20 in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 0,22 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u of uw kind bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Vastlegging van gegevens

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden door uw gezondheidszorgprofessional. Spreek uw gezondheidszorgprofessional hierover aan als u hier niet zeker van bent.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Dit geneesmiddel moet worden toegediend door daartoe opgeleid personeel en de toediening moet onder toezicht gebeuren. Dit personeel zal tevens de dosis berekenen die u zult krijgen. Replagal kan onder blijvend toezicht van de arts zelf worden toegediend (door u of uw verzorger) na de nodige training door de behandelend arts en/of verpleegkundige. Zelftoediening moet plaatsvinden in de aanwezigheid van een verantwoordelijke volwassene.

De aanbevolen dosering is een infuus van 0,2 mg/kg lichaamsgewicht. Een volwassene van gemiddeld gewicht (70 kg) krijgt ongeveer 14 mg ofwel 4 injectieflacons (glazen flesjes) Replagal toegediend.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Voor kinderen en jongeren in de leeftijd van 7 tot 18 jaar kan een dosis van 0.2 mg/kg om de andere week worden gebruikt.

In vergelijking met volwassenen is de kans groter dat kinderen en jongeren tot 18 jaar een infusiegerelateerde reactie ontwikkelen. Vertel het uw arts als u tijdens de infusie last krijgt van bijwerkingen.

Wijze van toediening

Replagal dient voor gebruik te worden verdund in 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing. Na verdunning wordt Replagal in een ader ingebracht, meestal in uw arm.

De infusie wordt om de andere week (één week overslaan) toegediend.

Per behandeling duurt het inbrengen van Replagal in een ader ten minste 40 minuten. Uw behandeling staat onder toezicht van een specialist op het gebied van de behandeling van de ziekte van Fabry.

Bij zelftoediening mogen de dosis en infusiesnelheid niet worden aangepast zonder toestemming van de behandelend arts.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem contact op met uw arts als u denkt dat u meer Replagal heeft gebruikt dan voorgeschreven.

Heeft u minder van dit middel gebruikt?

Neem contact op met uw arts als u denkt dat u minder Replagal heeft gebruikt dan voorgeschreven.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem contact op met uw arts als u een infusie Replagal heeft gemist.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Replagal zonder overleg met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u een ernstige allergische (anafylactische) reactie krijgt, zal de toediening van Replagal onmiddellijk worden stopgezet en zal uw arts een gepaste behandeling opstarten.

De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig van aard. Meer dan 1 op 10 patiënten (frequentie “zeer vaak”) kan tijdens of na een infuus van Replagal een reactie krijgen (infusiegerelateerde reactie). Deze bijwerkingen zijn onder meer koude rillingen, hoofdpijn, misselijkheid, koorts, vermoeidheid, onstabiliteit, ademhalingsproblemen, beven, hoesten en braken. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en behandeling door een arts vereisen. Infusiegerelateerde reacties van het hart zoals ischemie van de hartspier en hartfalen kunnen optreden bij patiënten met de ziekte van Fabry wanneer de hartstructuren zijn aangetast (frequentie “niet bekend” (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)). Uw arts kan uw infusie tijdelijk (5-10 min) onderbreken totdat de klachten zijn verdwenen, waarna de infusie opnieuw kan worden opgestart. Uw arts kan de klachten ook met andere geneesmiddelen behandelen (antihistaminica of corticosteroïden). Zelfs als deze klachten optreden, is de kans groot dat u nog steeds met Replagal kunt worden behandeld.

Lijst van andere bijwerkingen:

Zeer vaak (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden):

- zwelling in weefsel (bijv. benen, arm)
- tintelingen of gevoelloosheid of pijn in vingers of tenen
- oorsuizen
- hartkloppingen
- zere keel
- buikpijn, diarree
- huiduitslag
- pijn in rug of ledematen, spierpijn, gewrichtspijn
- pijn op de borst, verkoudheidsklachten, koorts, misselijkheid

Vaak (kunnen optreden bij tot 1 op de 10 mensen optreden):

- verandering in de smaak van voedsel, langdurig slapen
- tranende ogen
- toegenomen oorsuizen
- snellere hartslag, hartritme problemen
- toegenomen bloeddruk, lage bloeddruk, rood aanlopen in het gezicht (blozen)
- heesheid of gezwollen keel, loopneus
- buikklachten
- puistjes (acne), rode of jeukende of gevlekte huid, bovenmatig zweten
- spier- en botklachten, zwelling van de ledematen of gewrichten

- overgevoeligheid
- drukkend gevoel op de borst, toegenomen gevoel van gebrek aan energie, het koud of warm hebben, griepachtige klachten ongemak

Soms (kunnen optreden bij tot 1 op de 100 mensen):

- ernstige allergische (anafylactisch-achtige) reactie
- abnormale knipperreflex
- snellere hartslag
- laag zuurstofgehalte in uw bloed en kleverige keelafscheidings
- reukwaarneming is anders
- ophoping van vloeistof onder de huid kan leiden tot zwelling van lichaamsdelen, kant-achtige verkleuring van de huid, bijv. op het been
- zwaar gevoel
- huiduitslag op de injectieplaats

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De bijwerkingen die bij kinderen werden gemeld, waren over het algemeen gelijk aan de bijwerkingen die bij volwassenen werden gemeld. Infusiegerelateerde reacties (koorts, ademhalingsproblemen, pijn op de borst) en verergering van de pijn kwamen echter vaker voor.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er sprake is van verkleuring of aanwezigheid van andere vreemde deeltjes.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is agalsidase alfa. Elke ml Replagal bevat 1 mg agalsidase alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumfosfaat monobasisch, monohydraat (E339), polysorbaat 20 (E432), natriumchloride, natriumhydroxide (E524), water voor injecties. Zie rubriek 2 'Replagal bevat natrium' en 'Replagal bevat polysorbaat 20'.

Hoe ziet Replagal eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Replagal is een concentraat voor oplossing voor infusie. Uw geneesmiddel is verkrijgbaar in injectieflacons die 3,5 mg/3,5 ml agalsidase alfa bevatten. Er zijn verpakkingen van 1, 4 of 10 injectieflacon verkrijgbaar. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda Ελλάς 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 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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<https://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Behandeling met Replagal dient te geschieden onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry of andere erfelijke stofwisselingsziekten.

Replagal wordt om de andere week (één week overslaan) toegediend in een dosering van 0,2 mg/kg lichaamsgewicht middels een intraveneus infuus gedurende 40 minuten.

1. Bereken de dosis en het aantal benodigde injectieflacons Replagal.
2. Verdun het totale benodigde volume Replagal concentraat in 100 ml 9 mg/ml natriumchlorideoplossing voor infusie (0,9%). Men dient ervoor te zorgen dat de geprepareerde oplossing steriel blijft aangezien Replagal geen conserveringsmiddelen of bacteriostatische stoffen bevat; er dient gebruik gemaakt te worden van aseptische technieken. Om de verdunde oplossing te mengen dient men deze niet te schudden maar voorzichtig heen en weer te bewegen.
3. Oplossingen dienen visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en verkleuring voordat ze worden toegediend.
4. Dien de infuusoplossing toe met behulp van een intraveneuze lijn met een integraalfilter over een periode van 40 minuten. Aangezien het product geen conserveringsmiddel bevat, wordt aanbevolen om zo snel mogelijk met de toediening te beginnen. De chemische en fysieke stabiliteit van de verdunde oplossing is aangetoond voor 24 uur bij 25°C.
5. Dien Replagal daarom niet gelijktijdig met andere werkzame stoffen in hetzelfde intraveneuze infuus toe.
6. Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte restjes product en afvalmateriaal dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.