

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Replagal 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg agalzidaze alfa*.

Ena viala s 3,5 ml koncentrata vsebuje 3,5 mg agalzidaze alfa.

* agalzidaza alfa je humani protein α -galaktozidaza A, izdelan s tehnologijo genskega inženiringa v humani celični liniji.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 14,2 mg natrija na vialo.

To zdravilo vsebuje 0,836 mg polisorbata 20 na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Replagal je indicirano za dolgoročno encimsko nadomestno zdravljenje pri bolnikih s potrjeno diagnozo Fabryjeve bolezni (pomanjkanje α -galaktozidaze A).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Replagal mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z obravnavo bolnikov s Fabryjevo boleznijo ali drugimi dednimi presnovnimi boleznimi.

Odmerjanje

Zdravilo Replagal dajte v odmerku 0,2 mg/kg telesne mase vsak drugi teden s 40-minutno intravensko infuzijo.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Študije pri bolnikih, starejših od 65 let, niso bile opravljene, zato trenutno ni mogoče priporočiti režima odmerjanja pri teh bolnikih, saj varnost in učinkovitost zdravila še nista ugotovljeni.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z jetrno okvaro študije niso bile opravljene.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Hude poškodbe ledvic (eGFR [receptor za epidermalni rastni faktor] < 60 ml/min) lahko omejijo odziv ledvic na encimsko nadomestno zdravljenje. Pri bolnikih na dializi ali po presaditvi ledvic so na voljo omejeni podatki. Prilagoditev odmerka ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Replagal pri otrocih, starih od 0 do 6 let, še nista dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

V kliničnih študijah pri otrocih, starih od 7 do 18 let, ki so dobivali odmerke zdravila Replagal 0,2 mg/kg vsak drugi teden, ni bilo nepričakovanih varnostnih težav (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Raztopino infundirajte 40 minut z uporabo intravenskega kanala z vgrajenim filtrom.

Skozi isti intravenski kanal ne smete infundirati hkrati zdravila Replagal in drugih zdravil.

Pri bolnikih, ki infuzije zdravila dobro prenašajo, se lahko razmisli o infuziji zdravila Replagal na domu in o tem, da si bolnik sam da zdravilo v prisotnosti odgovorne odrasle osebe ali da mu zdravilo da njegov skrbnik (samoaplikacija). Odločitev o prehodu bolnika na infuzijo na domu in/ali samoaplikacijo je treba sprejeti po oceni in priporočilu lečečega zdravnika.

Lečeči zdravnik in/ali medicinska sestra mora bolnika in/ali skrbnika pred začetkom samoaplikacije ustrezno usposobiti. Odmerek in hitrost infundiranja morata ostati nespremenjena pri infuziji na domu in se ne smeta spreminjati brez nadzora zdravstvenega delavca. Lečeči zdravnik mora pozorno spremljati samoinjiciranje.

Vsi bolniki, pri katerih se med infuzijo na domu/samoaplikacijo pojavijo neželeni učinki, morajo takoj prekiniti infundiranje in poiskati pomoč zdravstvenega delavca. Nadaljnje infuzije bo morda treba izvesti v kliničnem okolju.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Idiosinkratične reakcije, povezane z infundiranjem

13,7 % odraslih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Replagal v kliničnih preskušanjih, je izkusilo idiosinkratične reakcije, povezane z infundiranjem. Štirje od 17 (23,5 %) pediatričnih bolnikov, starih 7 let ali več in vključenih v klinična preskušanja, so imeli vsaj eno reakcijo na infundiranje v 4,5 letih zdravljenja (srednje trajanje približno 4 leta). Trije od 8 (37,5 %) pediatričnih bolnikov, mlajših od 7 let, so imeli vsaj eno reakcijo, povezano z infundiranjem, v srednjem času opazovanja 4,2 let. Odstotek reakcij, povezanih z infundiranjem je bil pri ženskah manjši kot pri moških. Najpogostejši simptomi so okorelost, glavobol, navzeja, zvišana telesna temperatura, pordelost obraza in utrujenost. O resnih infuzijskih reakcijah so poročali občasno; med njihovimi simptomi so bili zvišanje telesne temperature, okorelost, tahikardija, urtikarija, navzea/bruhanje, angionevrotski edem s stiskanjem grla, stridor in otekanje jezika. Med drugimi simptomi, povezanimi z infundiranjem, sta lahko omotica in

hiperhidroza. Pregled srčnih dogodkov je pokazal, da so lahko reakcije na infundiranje povezane s hemodinamičnim stresom, ki sproži srčne dogodke pri bolnikih z obstoječimi srčnimi manifestacijami Fabryjeve bolezni.

Reakcije, povezane z infundiranjem, so se na splošno pojavljale v prvih 2 do 4 mesecih po začetku zdravljenja z zdravilom Replagal, vendar so poročali o njihovem začetku tudi pozneje (po enem letu). Ti učinki so se s časom zmanjšali. Če se pojavijo blage ali zmerne akutne infuzijske reakcije, mora bolnik takoj poiskati medicinsko pomoč in je treba uvesti ustrezne ukrepe. Infuzijo lahko začasno prekinete (za 5 do 10 minut), dokler simptomi ne izzvenijo, potem pa lahko nadaljujete z njo. Blagi in prehodni učinki morda ne bodo zahtevali zdravniške oskrbe ali prekinitve infuzije. Poleg tega dodatno peroralno ali intravensko predhodno zdravljenje z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi 1 do 24 ur pred infuzijo lahko prepreči kasnejše reakcije v primerih, ko je potrebno simptomatsko zdravljenje.

Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah. Če se pojavijo hude preobčutljivostne ali anafilaktične reakcije, takoj prekinite dajanje zdravila Replagal in uvedite ustrezno zdravljenje. Upoštevajte trenutno veljavne medicinske standarde za urgentno zdravljenje.

Protitelesa proti proteinu

Kot pri vseh proteinskih farmacevtskih izdelkih lahko bolniki tudi v tem primeru začno izdelovati protitelesa proti proteinu. Odziv z majhnim titrom protiteles IgG so opazili pri približno 24 % moških bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom Replagal. Na podlagi navedenih podatkov je ta odstotek manjši (7 %) pri moških pediatričnih bolnikih. Kaže, da so se ta protitelesa IgG razvila po približno 3-12 mesecih zdravljenja. Po 12 do 54 mesecih zdravljenja je bilo 17% bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom Replagal, še vedno pozitivnih na protitelesa, pri 7 % pa so se kazali znaki imunske tolerance, kar se je kazalo kot izginjanje protiteles IgG s časom. Preostalih 76 % bolnikov je bilo ves čas negativnih na protitelesa. Med študijo je bil 1 od 16 moških pediatričnih bolnikov, starejših od 7 let, pozitiven za protitelesa IgG proti agalzdazi alfa. Pri tem bolniku ni bilo opaziti nobenega povečanja incidence neželenih učinkov. Pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 7 let, je bilo 0 od 7 moških bolnikov pozitivnih za protitelesa IgG proti agalzdazi alfa. V kliničnih preskušanjih so poročali o mejni pozitivnosti za protitelesa IgE, nepovezani z anafilaksijo, pri zelo omejenem številu bolnikov.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Obstoječa obsežna poškodba ledvic lahko zmanjša odziv ledvic na encimsko nadomestno zdravljenje, kar bi lahko bila posledica ireverzibilnih osnovnih patoloških sprememb. V takšnih primerih bo upadanje ledvične funkcije še vedno ostalo v pričakovanih okvirih naravnega napredovanja bolezni.

Natrij

To zdravilo vsebuje 14,2 mg natrija na vialo, kar je enako 0,7 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Polisorbat 20

To zdravilo vsebuje 0,836 mg polisorbata 20 v viali, kar je enako 0,22 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila Replagal ne smete dajati sočasno s klorokvinom, amiodaronom, benokvinom ali gentamicinom, saj lahko te snovi zavirajo intracelularno delovanje α -galaktozidaze.

Ker je sama α -galaktozidaza A encim, je malo verjetno, da bi lahko prihajalo do interakcij z drugimi zdravili s pomočjo posredovanja citokroma P450. V kliničnih študijah ob sočasni uporabi zdravila Replagal in zdravil proti nevropatični bolečini (kot so karbamazepin, fenitoin in gabapentin) pri večini bolnikov ni bilo znakov interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o nosečnicah, izpostavljenih zdravilu Replagal so zelo omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost ali razvoj zarodka/plodu ob uporabi v času organogeneze (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Replagal izloča v materino mleko. Pri predpisovanju zdravila doječim ženskam je potrebna previdnost.

Plodnost

V študijah o vplivu na sposobnost razmnoževanja, opravljenih na podganjih samcih, niso opazili vpliva na plodnost samcev.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Replagal nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše opisane neželene reakcije so bile z infuzijo povezane reakcije, ki so se pojavile pri 13,7 % odraslih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Replagal v kliničnih preskušanjih. Neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni.

Seznam neželenih reakcij v obliki preglednice

V preglednici 1 so navedene neželene reakcije, o katerih so poročali pri 344 bolnikih, ki so jih v kliničnih preskušanjih zdravili z zdravilom Replagal; med njimi je bilo 21 bolnikov z anamnezo ledvične bolezni v končni fazi, 30 pediatričnih bolnikov (≤ 18 let) in 98 žensk, ter neželene reakcije, o katerih so spontano poročali v obdobju trženja. Podatki so navedeni po organskih sistemih in pogostosti (zelo pogosti $\geq 1/10$; pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni $\geq 1/1000$ do $< 1/100$). O neželenih reakcijah, razvrščenih kot pogostnost »neznana« (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov), so spontano poročali v obdobju trženja. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Glede na število zdravljenih bolnikov je pojav določenega neželenega pojava že pri enem samem bolniku opredeljen kot občasen. Pri posameznem bolniku se je lahko pojavilo tudi več neželenih reakcij.

Pri agalozidazi alfa so ugotovili naslednje neželene reakcije:

Preglednica 1				
Organski sistem	Neželeni učinek			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Ni znano
Presnovne in prehranske motnje	periferni edem			

Preglednica 1				
Organski sistem	Neželeni učinek			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Ni znano
Bolezni živčevja	glavobol, omotica, nevralgija, tremor, hipestezija, parestezija	disgevizija, hipersomnija	parozmija	
Očesne bolezni		povečano solzenje	zmanjšan refleks roženice	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	poslabšanje tinitusa		
Srčne bolezni	palpitacije	tahikardija, atrijska fibrilacija	tahiaritmija	miokardna ishemija, srčna odpoved, prekatne ekstrasistole
Žilne bolezni		hipertenzija, hipotenzija, pordelost		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja, kašelj, nazofaringitis, faringitis	disfonija, stiskanje v žrelu, rinoreja	zmanjšana nasičenost s kisikom, povečano izločanje iz zgornjih dihalnih poti	
Bolezni prebavil	bruhanje, navzea, trebušne bolečine, driska	trebušno nelagodje		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	urtikarija, eritem, pruritus, akne, hiperhidroza	angioedem, marmorirano obarvanje kože	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, bolečine v okončinah, mialgija, bolečine v hrbtu	nelagodje v mišicah in sklepih, periferno otekanje, otekanje sklepov	občutek teže	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost	anafilaktična reakcija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečine v prsih, mrzlica, zvišana telesna temperatura, bolečina, astenija, utrujenost	nelagodje v prsnem košu, utrujenost, občutek vročine, občutek mraza, gripi podobna bolezen, nelagodje, slabo počutje	izpuščaj na mestu injiciranja	

Glejte tudi poglavje 4.4.

Opis izbranih neželenih reakcij

Reakcije, povezane z infundiranjem, o katerih so poročali v obdobju trženja (glejte tudi poglavje 4.4), lahko vključujejo srčne dogodke, kot so srčne aritmije (atrijska fibrilacija, prekatne ekstrasistole, tahiaritmija), miokardno ishemijo in srčno odpoved pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo, pri kateri so prizadete srčne strukture. Najpogostejše so bile blage reakcije, povezane z infundiranjem, ki so vključevale mrzlico, pireksijo, pordevanje, glavobol, navzeo, dispnejo, tremor in pruritus. Simptomi, povezani z infundiranjem, lahko vključujejo tudi omotico, hiperhidrozo, hipotenzijo, kašelj, bruhanje in utrujenost. Poročali so o preobčutljivosti, vključno z anafilaksijo.

Pediatrična populacija

Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih (otrocih in mladostnikih), so bili na splošno podobni neželenim učinkom, o katerih so poročali pri odraslih. Vendar pa so bile reakcije, povezane z infundiranjem (pireksija, dispneja, bolečina v prsnem košu), in eksacerbacija bolečine pogostejše.

Druge posebne populacije

Bolniki z boleznijo ledvic

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z anamnezo ledvične bolezni v zadnji fazi, so bili podobni tistim, o katerih so poročali pri splošni populaciji bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so uporabljali odmerke do 0,4 mg/kg tedensko, vendar varnostni profil ni bil drugačen kot pri priporočenem odmerku 0,2 mg/kg na vsaka dva tedna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove – encimi.
Oznaka ATC: A16AB03.

Mehanizem delovanja

Fabryjeva bolezen je motnja skladiščenja glikosfingolipidov, ki jo povzroča premajhna aktivnost lizosomskega encima α -galaktozidaze A, kar povzroči kopičenje globotriaozilceramida (Gb3 ali GL-3, imenovanega tudi ceramidtrihexozid (CTH)), glikosfingolipidnega substrata tega encima. Agalzidaza alfa katalizira hidrolizo Gb3 z odcepitvijo terminalnega ostanka galaktoze iz molekule. Pokazalo se je, da zdravljenje s tem encimom zmanjša kopičenje Gb3 v različnih vrstah celic, vključno z endotelijskimi in parenhimalnimi celicami. Agalzidazo alfa so proizvedli v humani celični liniji zaradi priprave na humani profil glikozilacije, ki lahko vpliva na privzem preko manoza-6 fosfatnih receptorjev na površini ciljnih celic. Izbira odmerka 0,2 mg/kg (40-minutna infuzija) za klinične študije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom je bila namenjena začasnemu nasičenju sposobnosti manoza-6-fosfatnih receptorjev za internalizacijo agalzidaze alfa v jetrih in omogočanju porazdelitve encima v druga pomembna organska tkiva. Podatki, pridobljeni pri bolnikih kažejo, da je za farmakodinamični odziv potreben vsaj odmerek 0,1 mg/kg.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila Replagal so ovrednotili v dveh randomiziranih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah in odprtih nadaljevalnih študijah, pri 40 bolnikih z diagnozo Fabryjeve bolezni, ki je temeljila na kliničnih in biokemičnih dokazih. Bolniki so dobili priporočeni odmerki 0,2 mg/kg zdravila Replagal. 25 bolnikov je zaključilo prvo študijo in te so nato vključili v nadaljevalno študijo. Kot so izmerili s kratko lestvico za oceno bolečine (Brief Pain Inventory, validirana lestvica za merjenje bolečine), se je po 6 mesecih zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Replagal, pomembno zmanjšala bolečina v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo ($p = 0,021$). To je bilo povezano s pomembnim zmanjšanjem uporabe zdravil proti kronični nevropatični bolečini in števila dni jemanja zdravil proti bolečini. V nadaljnjih študijah pri moških pediatričnih bolnikih, starejših od 7 let, so zmanjšanje bolečine opazili po 9 in 12 mesecih zdravljenja z zdravilom Replagal, v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. To zmanjšanje bolečine je pri 9 bolnikih trajalo 4 leta zdravljenja z zdravilom Replagal (pri bolnikih starih 7–18 let).

12 do 18 mesecev zdravljenja z zdravilom Replagal je izboljšalo kakovost življenja, izmerjeno s preverjenimi metodami.

Po 6 mesecih zdravljenja je zdravilo Replagal stabiliziralo delovanje ledvic v nasprotju z upadom ledvične funkcije pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Replagal, so vzorci biopsije ledvic pokazali pomembno povečanje deleža normalnih glomerulov in pomembno zmanjšanje deleža glomerulov z mezangialno razširitvijo v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Po 12 do 18 mesecih vzdrževalnega zdravljenja je zdravilo Replagal izboljšalo delovanje ledvic, merjeno s stopnjo glomerulne filtracije, temelječe na inulinu, za $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p = 0,030$). Dolgotrajnejše zdravljenje (48–54 mesecev) je pri moških bolnikih z normalno izhodiščno vrednostjo GFR (≥ 90 ml/min/1,73 m²) in z blago do zmerno ledvično okvaro (GFR 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) povzročilo stabilizacijo vrednosti GFR, pri moških bolnikih s Fabryjevo boleznijo s hujšo ledvično okvaro (GFR 30 do < 60 ml/min/1,73 m²) pa upočasnilo slabšanje delovanja ledvic in napredovanje do končne faze ledvične bolezni.

V drugi študiji je 15 bolnikov s hipertrofijo levega prekata zaključilo šestmesečno, s placebom kontrolirano študijo in so jih nato vključili v nadaljevalno študijo. V kontrolirani študiji je zdravljenje z zdravilom Replagal povzročilo zmanjšanje mase levega prekata za 11,5 g (izmerjeno z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI), pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa je prišlo do povečanja mase levega prekata za 21,8 g. Tudi v prvi študiji, v katero je bilo vključenih 25 bolnikov, je zdravilo Replagal po 12 do 18 mesecih vzdrževalnega zdravljenja povzročilo pomembno zmanjšanje srčne mase ($p < 0,001$). Uporaba zdravila Replagal je bila povezana tudi z izboljšanjem krčljivosti srčne mišice, zmanjšanjem srednje dolžine QRS kompleksa in s hkratnim zmanjšanjem debeline septuma, kar je bilo vidno pri ehokardiografiji. Pri dveh bolnikih z blokado desne veje srčnega prevodnega sistema, ki sta sodelovala v opravljenih študijah, se je stanje po zdravljenju z zdravilom Replagal normaliziralo. Zaporedne odprte študije so pokazale, da je bilo pomembno zmanjšanje mase levega prekata, izmerjeno z ehokardiografijo, pri moških in ženskah s Fabryjevo boleznijo po 24 do 36 mesecih zdravljenja z zdravilom Replagal povezano s pomembnim izboljšanjem simptomov; zmanjšanje mase je bilo pri začetni vrednosti izmerjeno glede na klasifikaciji NYHA in CCS bolnikov s Fabryjevo boleznijo in hudo srčno odpovedjo ali simptomi angine.

V primerjavi s placebom je zdravljenje z zdravilom Replagal zmanjšalo tudi kopičenje Gb3. Po prvih 6 mesecih zdravljenja so opazili srednje zmanjšanje kopičenja Gb3 v plazmi, sedimentu seča ter vzorcih biopsije jeter, ledvic in srca za približno 20–50 %. Po 12 do 18 mesecih zdravljenja so opazili za 50–80 % zmanjšanje kopičenja Gb3 v plazmi in sedimentu seča. Presnovni učinki so bili povezani tudi s klinično pomembnim povečanjem telesne mase, močnejšim potenjem in povečano količino energije. Skladno s kliničnimi učinki zdravila Replagal je encimsko zdravljenje zmanjšalo kopičenje Gb3 v številnih vrstah celic, vključno z ledvičnimi glomerulnimi in tubulnimi epitelijskimi celicami, celicami kapilarnega endotelija ledvic (celic kapilarnega endotelija srca in kože niso pregledali) in srčnimi mišičnimi celicami. Pri moških pediatričnih bolnikih s Fabryjevo boleznijo se je po 6 mesecih

zdravljenja z zdravilom Replagal v odmerku 0,2 mg/kg vrednost Gb3 v plazmi zmanjšala za 40–50 %; to zmanjšanje pa se je pri 11 bolnikih ohranilo tudi po 4 letih zdravljenja.

Pri bolnikih, ki dobro prenašajo infundiranje, se lahko pretehta možnost infundiranja zdravila Replagal doma.

Pediatrična populacija

Pri moških pediatričnih bolnikih ≥ 7 let s Fabryjevo boleznijo je lahko hiperfiltracija najzgodnejši znak težav z ledvicami. Zmanjšanje hipernormalne ocenjene glomerularne filtracije so opazili v 6 mesecih po začetku zdravljenja z zdravilom Replagal. Po enem letu zdravljenja z agalzidazo alfa 0,2 mg/kg vsak drugi teden se je abnormalno visoka raven receptorjev EGF v tej podskupini zmanjšala s $143,4 \pm 6,8$ na $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m². Te ravni receptorjev EGF so se stabilizirale na normalni razpon v 4 letih zdravljenja z zdravilom Replagal 0,2 mg/kg. Enako so ugotovili za receptorje EGF za nehiperfiltratorje.

Pri moških pediatričnih bolnikih, starih ≥ 7 let, je bila variabilnost srčnega utripa na izhodišču abnormalna in se je pri 15 dečkih izboljšala po 6 mesecih zdravljenja z zdravilom Replagal. To izboljšanje se je v odprti dolgotrajni dopolnilni študiji pri 9 dečkih vzdrževalo 6,5 leta zdravljenja z zdravilom Replagal 0,2 mg/kg. Pri 9 dečkih, ki so ob izhodišču imeli maso levega prekata (LVMI), indeksirano na telesno višino^{2,7}, v normalnem razponu za otroke (< 39 g/m^{2,7} pri dečkih), je LVMI ostala stabilna na ravni pod pragom hipertrofije levega prekata v celotnem 6,5-letnem obdobju zdravljenja. V drugi študiji, pri 14 bolnikih, starih ≥ 7 let, so se rezultati glede variabilnosti srčnega utripa ujemali s predhodnimi ugotovitvami. Ob izhodišču te študije je samo en bolnik imel hipertrofijo levega prekata, ki se s časom ni spremenila.

Pri bolnikih, starih od 0 do 7 let, se lahko sklepa, da omejeni podatki ne kažejo na nobene posebne težave z varnostjo.

Študija pri bolnikih, ki so prešli z agalzidaze beta na zdravilo Replagal (agalzidaza alfa)

100 bolnikov [predhodno nezdravljenih ($n = 29$) ali predhodno zdravljenih z agalzidazo beta, ki so prešli na zdravilo Replagal ($n = 71$)] se je do 30 mesecev zdravilo v odprti nenadzorovani študiji. Analiza je pokazala, da so o resnih neželenih učinkih poročali pri 39,4 % bolnikov, ki so prešli z agalzidaze beta, v primerjavi z 31,0 % tistih, ki se pred vstopom v študijo niso zdravili. Varnostni profil pri bolnikih, ki so prešli z agalzidaze beta na zdravilo Replagal, je bil skladen z opaženim v drugih kliničnih izkušnjah. Z infuzijo povezane reakcije so se pojavile pri 9 predhodno nezdravljenih bolnikih (31,0 %) v primerjavi s 27 bolniki, ki so prešli na zdravilo Replagal (38,0 %).

Študija z različnimi režimi odmerjanja

V odprti randomizirani študiji ni bilo statistično pomembnih razlik med odraslimi bolniki, zdravljenimi 52 tednov z intravenskim odmerkom 0,2 mg/kg vsak drugi teden ($n = 20$), in tistimi, ki so dobivali po 0,2 mg/kg tedensko ($n = 19$), kar zadeva srednjo spremembo od izhodišča v indeksu mase levega prekata (LVMI) ali drugih opazovanih dogodkih (delovanje srca, delovanje ledvic in farmakodinamično delovanje). V obeh zdravljenih skupinah je ostal indeks mase levega prekata stalen skozi obdobje zdravljenja v okviru študije. Skupna incidenca hudih neželenih učinkov v zdravljenih skupinah ni pokazala, da bi režim zdravljenja kakor koli očitno vplival na profil hudih neželenih učinkov v skupinah z različnimi zdravljenji.

Imunogenost

Ni podatkov, da bi protitelesa proti agalzidazi alfa kakorkoli klinično pomembno vplivala na varnost (npr. infuzijske reakcije) ali učinkovitost zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odrasli bolniki so prejeli posamezne odmerke v razponu od 0,007–0,2 mg encima na kilogram telesne mase v obliki 20–40-minutnih intravenskih infuzij, medtem ko so bolnice prejele 0,2 mg encima na kilogram telesne mase v obliki 40-minutnih intravenskih infuzij. Odmerek encima ni bistveno vplival na farmakokinetične lastnosti. Po enem intravenskem odmerku 0,2 mg/kg je bil profil porazdelitve in izločanja agalzidaze alfa iz krvnega obtoka dvofazen. Farmakokinetični parametri se niso bistveno razlikovali med bolnicami in bolniki. Razpolovni čas izločanja encima je bil 108 ± 17 minut pri bolnikih v primerjavi z 89 ± 28 minut pri bolnicah, porazdelitveni volumen pa je bil približno 17 % telesne mase pri obeh spolih. Očistek, normaliziran na telesno maso, je bil približno 2,66 za bolnice in 2,10 ml/min/kg za bolnike. Zaradi podobnosti farmakokinetičnih lastnosti agalzidaze alfa pri bolnicah in bolnikih je pričakovati, da je tudi porazdelitev encima po poglavitnih tkivih in organih podobna pri bolnicah in bolnikih.

Po šestih mesecih zdravljenja z zdravilom Replagal so se pri 12 od 28 bolnikov pokazale spremembe v farmakokinetiki, vključno z navideznim povečanjem očistka. Te spremembe so bile povezane z nastankom majhnega titra protiteles proti agalzidazi alfa, vendar pa pri preučevanih bolnikih niso opazili klinično pomembnih učinkov na varnost in učinkovitost zdravila.

Pri moških bolnikih s Fabryjevo boleznijo so na osnovi analize vzorcev jetrne biopsije pred in po odmerku ocenili, da razpolovni čas zdravila v tkivih presega 24 ur, privzem zdravila v jetra pa so ocenili na 10% prejetega odmerka.

Agalzidaza alfa je protein. Ne pričakuje se, da bi se vezala na proteine. Pričakuje se, da bo njena presnovna razgradnja potekala po istih poteh kot razgradnja drugih proteinov, tj. s hidrolizo peptidov. Verjetnost, da bi agalzidaza alfa medsebojno delovala z drugimi zdravili, je majhna.

Ledvična okvara

Ledvično izločanje agalzidaze alfa velja za manj pomembno pot izločanja, saj ledvična okvara ne vpliva na spremembo farmakokinetičnih parametrov.

Jetrna okvara

Ker je pričakovati, da bo presnova potekala s hidrolizo peptidov, ni verjetno, da bi jetrna okvara klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko agalzidaze alfa.

Pediatrska populacija

Pri otrocih, starih od 7 do 18 let, je bil očistek zdravila Replagal iz obtoka pri odmerku 0,2 mg/kg hitrejši kot pri odraslih. Srednja vrednost očistka zdravila Replagal pri otrocih, starih od 7 do 11 let, je bila 4,2 ml/min/kg, pri mladostnikih, starih od 12 do 18 let, 3,1 ml/min/kg, pri odraslih pa 2,3 ml/min/kg. Farmakodinamični podatki kažejo, da je pri odmerku 0,2 mg/kg zdravila Replagal zmanjšanje ravni Gb3 v plazmi so pri mladostnikih in mladi otrocih bolj ali manj primerljivi (glejte poglavje 5.1).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Genotoksičnosti in kancerogenosti ni pričakovati. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri samcih podgan in kunccev niso pokazale nobenega vpliva na brejost in na razvijajoči se zarodek. Študije vpliva na kotenje oziroma peri in postnatalni razvoj niso bile opravljene. Ni znano, ali zdravilo Replagal prehaja skozi placentno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339),
polisorbat 20 (E432),
natrijev klorid,
natrijev hidroksid (E524),
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Raztopina ostane kemično in fizikalno stabilna 24 ur, če jo hranimo pri temperaturi do 25°C.

Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če ni porabljeno takoj, je za čas hranjenja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

3,5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v 5 ml viali (steklo tipa 1) z zamaškom iz butilne gume s fluorovo smolnato prevleko in enodelno aluminijasto zaporko s ploščico. Velikosti pakiranja: 1, 4 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

- Izračunajte odmerek in potrebno število vial zdravila Replagal.
- Vsaka sprememba odmerka je dovoljena le po navodilih lečečega zdravnika.
- Vso potrebno količino koncentrata zdravila Replagal razredčite s 100 ml raztopine natrijevega klorida za intravensko infundiranje 9 mg/ml (0,9-% m/v). Skrbno pazite, da boste zagotovili sterilnost pripravljene raztopine, ker zdravilo Replagal ne vsebuje konzervansov ali bakteriostatičnih sredstev - upoštevajte aseptično tehniko. Po redčenju morate raztopino nežno premešati, vendar je ne smete stresati.
- Ker raztopina ne vsebuje konzervansov je priporočljivo, da začnete z dajanjem čim prej po redčenju (glejte poglavje 6.3).
- Raztopino pred uporabo preglejte, da ugotovite prisotnost delcev ali obarvanje.
- Le za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/01/189/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03/08/2001
Datum zadnjega podaljšanja: 28/07/2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke zdravilne učinkovine

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

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serije

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če datuma predložitve PSUR in posodobitve RMP sovpadata, se lahko predložita istočasno.

• **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva za uporabo zdravila Replagal pri samoaplikaciji, vključno s sredstvi obveščanje, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega gradiva za uporabo zdravila Replagal je zagotoviti navodila za obvladovanje tveganj reakcij, povezanih z infuzijo, in napak pri uporabi zdravila zaradi samoaplikacije/infundiranja na domu.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Replagal trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo Replagal predpisovali, izdajali ali uporabljali, dostop do/prejmejo naslednji paket izobraževalnega gradiva:

- Vodnik za zdravstvene delavce glede samoaplikacije zdravila Replagal;
- Vodnik za bolnika/skrbnika/zdravstvenega delavca glede samoaplikacije zdravila Replagal.

Vodnik za zdravstvene delavce glede samoaplikacije zdravila Replagal mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- kontrolni seznam za določanje primernosti bolnika pred začetkom samoaplikacije zdravila na domu
 - bolnik je imel na kliniki zadostno število zaporednih infuzij, ki jih je dobro prenašal (brez reakcij, povezanih z infundiranjem),
 - bolnik velja za zdravstveno stabilnega,
 - bolnik se je v preteklosti držal urnika infundiranja,
 - bolnik se je strinjal, da bo prejemal zdravilo Replagal na domu.
 - bolnik in/ali skrbnik sta bila poučena o povezanih tveganjih, možnih zapletih in zahtevi po odkriti komunikaciji z lečečim zdravnikom, vključno s kontaktnimi podatki za nujne primere,
 - bolnik in/ali skrbnik sta ustrezno usposobljena in se zavedata tveganj pri samoaplikaciji zdravila,
 - bolnikov dom je varen (čist, higiениčen, prostor za shranjevanje potrebščin, običajnih zdravil in zdravil za nujne primere) ter ustrezno opremljen,
 - vzpostavljeni so bili hitri in zanesljivi komunikacijski ukrepi za primer težav;
- zdravstveni delavec mora zagotoviti, da so zdravila predpisana in takoj na voljo za ublažitev vseh tveganj, ki se pojavijo v nujnih primerih, če je to potrebno, in da bolnik/skrbnik ve, kako jih uporabiti;
- pomembno je, da ima bolnik vedno v bližini skrbnika ali odgovorno odraslo osebo, ki lahko po potrebi opozori vas, lečečega zdravnika ali nujno medicinsko pomoč;
- bolniku/skrbniku zagotovi podrobno usposabljanje o prepoznavanju in obvladovanju reakcij, povezanih z infundiranjem, preobčutljivostnih reakcij, napak pri uporabi zdravila in neželenih učinkov zdravil;

- bolnika/skrbnika podrobno pouči o postopkih dajanja zdravila Replagal ter o odmerjanju in hitrosti infundiranja, kar je treba vpisati v dnevnik infundiranja;
- poudari, da mora bolnik/skrbnik vam, lečečemu zdravniku, sporočiti vse dogodke med infuzijo in po njej ter jih vpisati v dnevnik infundiranja;
- kot orodje za komunikacijo med samoaplikacijo zdravila Replagal se mora uporabljati dnevnik infundiranja.

Vodnik za bolnika/skrbnika/zdravstvenega delavca za samoaplikacijo zdravila Replagal mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- kako pomembno je, da ima bolnik v bližini vedno skrbnika ali odgovorno odraslo osebo, ki lahko po potrebi opozori lečečega zdravnika ali nujno medicinsko pomoč;
- opis pravilne tehnike priprave in dajanja zdravila Replagal, vključno z ustrezno aseptično tehniko;
- kako pomembno je upoštevanje odmerjanja in hitrosti infundiranja, ki ju je predpisal zdravnik;
- doma morajo biti na voljo vsa zdravila, ki jih predpiše zdravnik za premedikacijo ali zdravljenje katere koli reakcije, povezane z infundiranjem. Pomembnost upoštevanja vseh navodil v zvezi s premedikacijo ali zdravljenjem resnih reakcij, povezanih z infundiranjem;
- informacije o znakih in simptomih pri reakcijah, povezanih z infuzijo, ter priporočenih ukrepih za obvladovanje neželenih učinkov zdravila, kadar se pojavijo simptomi;
- dnevnik infundiranja mora služiti kot zapis priporočenih infuzij zdravila Replagal in omogočati redno spremljanje bolnikovega zdravstvenega stanja, da se dokumentirajo vse reakcije, povezane z infundiranjem, vključno z alergijskimi preobčutljivostnimi reakcijami pred, med ali po infuziji in vsemi napakami pri uporabi zdravila.

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA / 3,5-MILILITRSKA VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Replagal 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
agalzidaza alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 3,5 mg agalzidaze alfa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339), polisorbit 20 (E432), natrijev klorid, natrijev hidroksid (E524), voda za injekcije.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 x 3,5 ml na vialo koncentrata za raztopino za infundiranje

4 x 3,5 ml na vialo koncentrata za raztopino za infundiranje

10 x 3,5 ml na vialo koncentrata za raztopino za infundiranje

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/01/189/001 1 viala
EU/1/01/189/002 4 viala
EU/1/01/189/003 10 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Replagal

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

3,5-MILILITRSKA VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Replagal 1 mg/ml sterilni koncentrat
agalzidaza alfa
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Replagal 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje agalzidaza alfa

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Replagal za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Replagal
3. Kako se daje zdravilo Replagal
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Replagal
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Replagal in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Replagal je agalzidaza alfa (1 mg/ml). Agalzidaza alfa je oblika človeškega encima α -galaktozidaze. Pridobiva se z vklopom gena za α -galaktozidazo v celicah. Encim se nato odstrani iz celic in predela v sterilni koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje.

Zdravilo Replagal je namenjeno zdravljenju odraslih bolnikov ter mladostnikov in otrok, starih 7 let ali več, s potrjeno diagnozo Fabryjeve bolezni. Uporabljamo ga kot dolgotrajno encimsko nadomestno zdravljenje, kadar encim v telesu ni prisoten ali kadar je njegova koncentracija manjša od normalne, kot pri Fabryjevi bolezni.

Zdravilo Replagal je po 6 mesecih zdravljenja pomembno zmanjšalo bolečino pri bolnikih v primerjavi s tistimi, ki so dobivali placebo (zdravilo brez zdravilne učinkovine). Zdravilo Replagal je pri zdravljenih bolnikih zmanjšalo maso levega prekata v primerjavi s tistimi, ki so dobivali placebo. Ti rezultati kažejo, da se simptomi bolezni izboljšajo ali da bolezen postaja stabilna.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Replagal

Zdravila Replagal ne smete dobiti

- če ste alergični na agalzidazo alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Replagal se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če med infundiranjem ali po njem opazite katere koli izmed navedenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:

- visoka telesna temperatura, mrzlica, potenje, hiter srčni utrip,

- bruhanje,
- omotica,
- koprivnica,
- otekanje dlani, podplatov, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali grla, ki lahko povzroča težave pri požiranju ali dihanju.

Zdravnik lahko začasno prekine infundiranje (5–10 min), dokler simptomi ne izginejo, nato pa infundiranje nadaljuje.

Zdravnik lahko tudi zdravi te simptome z drugimi zdravili (antihistaminiki ali kortikosteroidi). Večinoma vam bodo zdravilo Replagal dajali tudi, če se pojavijo ti simptomi.

Če boste imeli hudo alergijsko (anafilaktično) reakcijo, bo infundiranje zdravila Replagal takoj prekinjeno, zdravnik pa bo začel ustrezno zdravljenje.

Če zaradi zdravljenja z zdravilom Replagal začne vaše telo proizvajati protitelesa, to delovanja zdravila ne bo preprečilo, protitelesa pa lahko s časom izginejo.

Če imate napredovalo bolezen ledvic, bo morda imelo zdravljenje z zdravilom Replagal omejen učinek na vaše ledvice. Pred začetkom uporabe zdravila Replagal, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Otroci

Z uporabo pri otrocih, starih od 0 do 6 let, je malo izkušenj, zato ni mogoče priporočiti odmerka za to starostno skupino.

Druga zdravila in zdravilo Replagal

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če uporabljate katero koli zdravilo, ki vsebuje klorokin, amiodaron, benokvin ali gentamicin, morate o tem obvestiti zdravnika. Obstaja teoretično tveganje, da se bo aktivnost agalzidaze alfa zmanjšala.

Nosečnost in dojenje

Zelo omejeni klinični podatki o nosečnicah, izpostavljenih zdravilu Replagal, so pokazali, da ni neželenih učinkov na mater in novorojenca.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

V obdobju uporabe zdravila Replagal lahko vozite in uporabljate stroje.

Zdravilo Replagal vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 14,2 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske snovi) na vialo, kar je enako 0,7 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Zdravilo Replagal vsebuje polisorbata 20

To zdravilo vsebuje 0,836 mg polisorbata 20 v viali, kar je enako 0,22 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate/ima vaš otrok kakršno koli poznano alergijo.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil, je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Če niste prepričani, se posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako se daje zdravilo Replagal

Dajanje tega zdravila mora opraviti in nadzorovati ustrezno usposobljeno osebje, ki bo tudi izračunalo vaš odmerek. Čeprav vas mora nadzorovati zdravnik, pa si lahko zdravilo Replagal samoaplicirate (lahko si ga infundirate sami ali pa vam ga infundira vaš skrbnik) po opravljenem ustreznem usposabljanju, ki ga izvede lečeči zdravnik in/ali medicinska sestra. Samoaplikacija naj poteka v prisotnosti odgovorne odrasle osebe.

Priporočeni odmerek je infuzija 0,2 mg na vsak kilogram telesne mase. Za povprečnega človeka (70 kg) je to približno 14 mg ali 4 viala (stekleničke) zdravila Replagal.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Pri otrocih in mladostnikih, starih od 7 do 18 let, se lahko uporablja odmerek 0,2 mg/kg vsak drugi teden.

V primerjavi z odraslimi je pri otrocih in mladostnikih verjetneje, da se bo pojavila z infuzijo povezana reakcija. Če imate med infuzijo kakršne koli neželene učinke, o tem obvestite zdravnika.

Način uporabe

Pred uporabo je treba zdravilo Replagal razredčiti z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida. Po redčenju boste prejeli zdravilo Replagal v veno, običajno na roki.

Infuzijo boste prejeli vsaka dva tedna.

Vsakič, ko prejmete zdravilo, bo intravenska infuzija zdravila Replagal trajala 40 minut. Zdravljenje bo nadzoroval zdravnik, ki je specialist za zdravljenje Fabryjeve bolezni.

Pri samoaplikaciji se odmerka in hitrosti dane infuzije ne sme spreminjati brez soglasja lečečega zdravnika.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Replagal, kot bi smeli

Če menite, da ste uporabili večji odmerek zdravila Replagal, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste uporabili manjši odmerek zdravila Replagal, kot bi smeli

Če menite, da ste uporabili manj zdravila Replagal, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Replagal

Če ste izpustili infuzijo zdravila Replagal, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Replagal

Ne prenehajte uporabljati zdravila Replagal, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pri vas pojavi huda alergijska reakcija (anafilaktičnega tipa), boste morali takoj prenehati dobivati zdravilo Replagal in vaš zdravnik bo uvedel ustrezno zdravljenje.

Neželeni učinki so večinoma blagi do zmerni. Več kot 1 od 10 oseb (»zelo pogost« učinek) ima lahko reakcijo med infuzijo zdravila Replagal ali po njej (reakcija, povezana z infuzijo). Ti učinki vključujejo mrzlico, glavobol, slabost, povišano telesno temperaturo, utrujenost, nestabilnost, težave pri dihanju, tresenje, kašelj in bruhanje. Nekateri učinki pa so lahko tudi hudi in zahtevajo zdravljenje. Pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo, ki zajema tudi strukture srca, se lahko pojavijo reakcije srca, povezane z infuzijo, vključno z ishemijo srčne mišice in popuščanjem srca (pogostost »neznana« (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)). Vaš zdravnik bo morda za nekaj časa (5–10 min) prekinil infuzijo in jo nadaljeval, ko bodo simptomi izginili. Morda bo zdravil vaše simptome tudi z drugimi zdravili (antihistaminiki ali kortikosteroidi). Verjetno boste lahko nadaljevali zdravljenje z zdravilom Replagal kljub pojavu teh simptomov.

Seznam drugih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- otekanje tkiv (npr. nog, rok)
- ščemenje ali otrplost ali bolečina v prstih na rokah ali nogah
- zvonjenje v ušesih
- palpitacije
- vneto žrelo
- bolečina v trebuhu, driska
- izpuščaj
- bolečina v hrbtu ali okončinah, bolečina v mišicah, bolečina v sklepih
- bolečina v prsih, simptomi prehlada, vročina, slabo počutje

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- spremembe okusa hrane, podaljšano spanje
- solzenje oči
- povečano zvonjenje v ušesih
- zvišan srčni utrip, težave s srčnim ritmom
- zvišan krvni tlak, nizek krvni tlak, pordelost obraza (rdečica)
- hripavost, stiskanje v grlu, izcedek iz nosu
- neprijeten občutek v trebuhu
- akne, rdeča, srbeča ali lisasta koža, prekomerno znojenje
- neprijeten občutek v mišicah in kosteh, otekanje okončin ali sklepov
- preobčutljivost
- stiskanje v prsnem košu, pomanjkanje energije, občutek vročine ali mraza, simptomi, podobni gripi, nelagodje

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- huda alergijska reakcija (anafilaktičnega tipa)
- nenormalen refleks mežikanja
- zvišan srčni utrip
- nizka vrednost kisika v krvi in vlažen izloček iz grla
- spremenjen voh
- nabiranje tekočine pod kožo lahko vodi k otekanju delov telesa, razbarvanje kožne površine (npr. na nogi) v vzorcih
- občutek teže
- izpuščaj na mestu injiciranja

Otroci in mladostniki

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri otrocih, so bili v splošnem podobni tistim pri odraslih. Vendar so se pogosteje pojavile reakcije, povezane z infuzijo (povišana telesna temperatura, težave pri dihanju, bolečine v prsih), in močnejše bolečine.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Replagal

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne uporabljajte zdravila Replagal če opazite, da je razbarvan ali če vsebuje tuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Replagal

- Učinkovina je agalzidaza alfa. En ml zdravila Replagal vsebuje 1 mg agalzidaze alfa.
- Druge sestavine zdravila so natrijev dihidrogenfosfat, monohidrat (E339), polisorbit 20 (E432), natrijev klorid, natrijev hidroksid (E524), voda za injekcije. Glejte poglavje 2 »Zdravilo Replagal vsebuje natrij« in »Zdravilo Replagal vsebuje polisorbit 20«.

Izgled zdravila Replagal in vsebina pakiranja

Zdravilo Replagal je koncentrat za raztopino za infundiranje. Zdravilo je na voljo v vialah po 3,5 mg/3,5 ml agalzidaze alfa. Na voljo so pakiranja po 1, 4 ali 10 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom ter odstranjevanje

Zdravljenje z zdravilom Replagal mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z obravnavo bolnikov s Fabryjevo boleznijo ali drugimi dednimi presnovnimi boleznimi.

Zdravilo Replagal se daje v odmerku 0,2 mg/kg telesne mase vsak drugi teden s 40-minutno intravensko infuzijo.

1. Izračunajte odmerek in potrebno število vial zdravila Replagal.
2. Vso potrebno količino koncentrata zdravila Replagal razredčite s 100 ml raztopine natrijevega klorida za intravensko infundiranje 9 mg/ml (0,9-% m/v). Skrbno pazite, da boste zagotovili sterilnost pripravljene raztopine, ker zdravilo Replagal ne vsebuje konzervansov ali bakteriostatičnih sredstev - upoštevajte aseptično tehniko. Po redčenju morate raztopino nežno premešati, vendar je ne smete stresati.
3. Raztopino pred uporabo preglejte, da ugotovite prisotnost delcev ali obarvanje.
4. Raztopino infundirajte 40 minut in za to uporabite intravenski kanal z vgrajenim filtrom. Ker raztopina ne vsebuje konzervansov, je priporočljivo, da začnete z dajanjem čim prej. Vendar pa je razredčena raztopina dokazano kemično in fizikalno stabilna 24 ur pri temperaturi 25 °C.
5. Skozi isti intravenski kanal ne smete infundirati hkrati zdravila Replagal in drugih zdravil.
6. Le za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.