

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Replagal 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 1 mg agalsidas alfa*.

Varje injektionsflaska om 3,5 ml koncentrat innehåller 3,5 mg agalsidas alfa.

*agalsidas alfa är det mänskliga proteinet α -galaktosidas A som produceras i en human cellinje genom genteknik.

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 14,2 mg natriumklorid per injektionsflaska.

Detta läkemedel innehåller 0,836 mg polysorbat 20 per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

En klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Replagal är avsett som enzymsättningsbehandling under lång tid där diagnosen Fabrys sjukdom (α -galaktosidas A-brist) är fastställd.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Replagal ska övervakas av läkare som har erfarenhet av behandling av patienter med Fabrys sjukdom eller andra ärftliga metaboliska sjukdomar.

Dosering

Replagal administreras med en dos om 0,2 mg/kg kroppsvikt varannan vecka som intravenös infusion under 40 minuter.

Speciella patientgrupper

Äldre patienter

Inga studier på patienter över 65 år har genomförts och ingen doseringsregim kan för närvarande rekommenderas för dessa patienter eftersom säkerhet och effekt ännu inte har fastställts.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Studier på patienter med nedsatt leverfunktion har ej genomförts.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av dosen är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Förekomsten av omfattande njurskada (eGFR < 60 ml/min) kan begränsa renal effekt av enzymsättningsbehandling. Det finns begränsade data från patienter som får dialys eller efter njurtransplantation och ingen dosjustering rekommenderas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Replagal för barn i åldern 0-6 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

I kliniska studier på barn (7-18 år), som fick Replagal 0,2 mg/kg varannan vecka uppstod inga oväntade säkerhetsproblem (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Administrera infusionsvätskan under 40 minuter med hjälp av ett infusionsaggregat med integrerat filter.

Administrera inte Replagal tillsammans med andra läkemedel i samma infusionsaggregat.

Infusion av Replagal hemma och administrering av patienten i närvaro av en ansvarig vuxen eller administrering av patientens vårdgivare (självadministrering) kan övervägas för patienter som tolererar sina infusioner väl. Beslutet att patienten kan övergå till infusion hemma och/eller självadministrering ska tas efter utvärdering och rekommendation av den behandlande läkaren.

Patienten och/eller vårdgivaren bör ges lämplig utbildning av den behandlande läkaren och/eller sjuksköterskan före självadministrering inleds. Dos och infusionshastighet ska förbli konstanta vid infusion hemma och inte ändras utan övervakning av sjukvårdspersonal. Självadministrering ska noga följas upp av den behandlande läkaren.

Alla patienter som får biverkningar under infusion hemma/självadministrering ska genast avbryta infusionsprocessen och uppsöka vård av sjukvårdspersonal. Därpå följande infusioner kan behöva ske under kliniska förhållanden.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Idiosynkratiska infusionsrelaterade reaktioner

Av de vuxna patienter som har behandlats med Replagal i kliniska studier har 13,7 % drabbats av idiosynkratiska infusionsrelaterade reaktioner. Fyra av de 17 (23,5 %) pediatrika patienter ≥ 7 år, vilka rekryterades i kliniska prövningar, drabbades av minst en infusionsreaktion under en behandlingsperiod på 4,5 år (genomsnittlig duration ungefär 4 år). Tre av 8 (37,5 %) pediatrika patienter < 7 års ålder drabbades av minst en infusionsrelaterad reaktion under en genomsnittlig observationstid på 4,2 år. De vanligaste symtomen var frossbrytningar, huvudvärk, illamående, feber, rodnad och trötthet. Allvarliga infusionsreaktioner har rapporterats som mindre vanliga; symtom som rapporterades omfattade feber, frossbrytningar, takykardi, urtikaria, illamående/kräkning, angioneurotiskt ödem med förträngning i svalget, stridor och svullen tunga. Övriga infusionsrelaterade

symtom kan omfatta yrsel och hyperhidros. En granskning av hjärthändelser visade att infusionsreaktioner kan vara associerade med hemodynamisk stress som utlöser hjärthändelser hos patienter med befintliga hjärtmanifestationer av Fabrys sjukdom.

Dessa reaktioner har i allmänhet uppstått under de första 2-4 månaderna efter påbörjad behandling med Replagal, även om de också har uppstått senare (efter 1 år). Dessa effekter avtar med tiden. Om lindriga eller måttliga akuta infusionsreaktioner uppstår ska vårdpersonal kontaktas omgående och lämpliga åtgärder vidtas. Infusionen kan stoppas tillfälligt (5 till 10 minuter) till dess att symtomen ger vika och infusionen åter kan sättas igång. Lindriga och övergående reaktioner kräver inte nödvändigtvis medicinsk behandling eller avbrytande av infusionen. Förebyggande oral eller intravenös behandling med antihistamin och/eller kortikosteroider en till 24 timmar före infusion kan dessutom förhindra efterföljande reaktioner hos de patienter vars reaktioner krävt symtomatisk behandling.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats. Om allvarliga överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner skulle uppstå, måste administreringen av Replagal omedelbart avbrytas och lämplig behandling inledas. Allmänna medicinska rutiner för akut behandling måste iakttas.

Antikroppar mot proteinet

Liksom med alla läkemedelsprodukter som innehåller protein, kan patienter utveckla antikroppar mot proteinet. En låg koncentration av IgG-antikroppar har observerats hos ungefär 24 % av de manliga patienter som behandlats med Replagal. Baserat på begränsade data, har denna andel visat sig vara lägre (7 %) i den manliga pediatrika populationen. Dessa IgG-antikroppar verkar ha utvecklats efter ungefär 3-12 månaders behandling. Efter 12 till 54 månaders behandling är 17 % av patienter som behandlats med Replagal fortfarande antikroppspositiva medan 7 % uppvisade tecken på en utveckling av immunologisk tolerans, baserat på försvinnandet av IgG-antikroppar över tid. Återstående 76 % var helt igenom antikroppsnegativa. Hos pediatrika patienter > 7 års ålder var 1/16 manliga patienter positiva för IgG-antikroppar mot agalsidas alfa under studien. Ingen ökning i förekomsten av biverkningar upptäcktes hos denna patient. Hos pediatrika patienter < 7 års ålder var 0/7 manliga patienter positiva för IgG-antikroppar mot agalsidas alfa. IgE-antikroppspositivitet som inte varit förknippad med anafylaxi har rapporterats i kliniska provningar hos ett mycket begränsat antal patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Förekomsten av omfattande njurskador kan komma att begränsa njurarnas respons på enzymsättningsbehandling eventuellt p.g.a. underliggande irreversibla patologiska förändringar. I sådana fall, ligger förlusten av njurfunktion kvar inom det förväntade intervallet för sjukdomens naturliga utveckling.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 14,2 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 0,7 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

Polysorbat 20

Detta läkemedel innehåller 0,836 mg polysorbat 20 per injektionsflaska motsvarande 0,22 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Replagal får inte administreras tillsammans med klorokin, amiodaron, benokin eller gentamicin eftersom dessa substanser potentiellt kan hämma intracellulär α -galaktosidas-aktivitet.

Eftersom α -galaktosidas A i sig är ett enzym, är det inte troligt att det är involverat i cytokrom P450-medierade läkemedelsinteraktioner. I kliniska studier administrerades samtidigt läkemedel mot neuropatisk smärta (t.ex. karbamazepin, fenytoin och gabapentin) till de flesta patienterna utan några tecken på interaktion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns mycket begränsade data på graviditeter där exponering för Replagal skett. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet eller embryonal-/fosterutveckling vid exponering under organogenesen (se avsnitt 5.3). Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning

Det är inte känt om Replagal utsöndras i bröstmjolk. Förskrivning till ammande kvinnor ska ske med försiktighet.

Fertilitet

Inga effekter på den hanliga fertiliteten observerades i reproduktionsstudier på hanråttor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Replagal har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste rapporterade biverkningarna var infusionsreaktioner, vilka uppstod hos 13,7 % av de vuxna patienter som behandlades med Replagal i kliniska studier. De flesta biverkningar var lindriga till måttliga.

Tabell över biverkningar

Tabell 1 visar de biverkningar som rapporterades för de 344 patienter som behandlades med Replagal i kliniska studier, inklusive 21 patienter med anamnes på terminal njursjukdom, 30 pediatrika patienter (≤ 18 års ålder) och 98 kvinnliga patienter, och från spontana rapporter efter godkännande för försäljning. Informationen presenteras efter organsystem och frekvens (mycket vanlig $\geq 1/10$; vanlig $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanlig $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). De biverkningar som kategoriseras med förekomsten ”ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)” är hämtade från spontana rapporter efter godkännande för försäljning. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Förekomsten av en händelse hos en enda patient definieras som mindre vanlig i förhållande till det antal patienter som behandlats. En patient kan drabbas av flera biverkningar.

Följande biverkningar har identifierats för agalsidas alfa:

Tabell 1				
Organsystemklass	Biverkning			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	perifera ödem			

Tabell 1				
Organsystemklass	Biverkning			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, yrsel, neuralgi, tremor, hypestesi, parestesi	dysgeusi, hypersomni	parosmi	
Ögon		ökad utsöndring av tårvätska	minskad kornealreflex	
Öron och balansorgan	tinnitus	förvärrad tinnitus		
Hjärtat	palpitationer	takykardi, förmaksflimmer	takyarytmi	ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, ventrikulär extrasystole
Blodkärl		hypertoni, hypotoni, blodvallning		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	dyspné, hosta, nasofaryngit, faryngit	dysfoni, trånghets känsla i svalget, rinorré	minskad syremättnad, ökad övre luftvägssekretion	
Magtarmkanalen	kräkningar, illamående, buksmärta, diarré	bukobehag		
Hud och subkutan vävnad	hudutslag	urtikaria, erytem, pruritus, acne, hyperhidros	angioödem, livedo reticularis	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi, smärta i extremitet, myalgi, ryggsmärta	muskuloskeletala besvär, perifer svullnad, ledsvallnad	tyngdkänsla	
Immunsystemet		överkänslighet	anafylaktisk reaktion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	bröstsmärta, frossa, feber, smärta, asteni, trötthet	obehag i bröstorgen, utmattning, värmekänsla, köldkänsla, influensa-liknande sjukdom, obehag, sjukdomskänsla	utslag vid injektionsstället	

Se även avsnitt 4.4.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner som rapporterats efter godkännande för försäljning (se även avsnitt 4.4) kan omfatta hjärthändelser såsom hjärtarytmier (förmaksflimmer, ventrikulär extrasystole, takyarytmi), myokardischemi och hjärtsvikt hos patienter med Fabrys sjukdom involverande hjärtstrukturerna. De vanligaste infusionsrelaterade reaktionerna var lindriga och omfattade stelhet, feber, rodnad, huvudvärk, illamående, dyspné, tremor och klåda. Infusionsrelaterade symtom kan även omfatta yrsel, hyperhidros, hypotoni, hosta, kräkningar och trötthet. Överkänslighet, inklusive anafylaxi, har rapporterats.

Pediatrisk population

De biverkningsreaktioner som rapporterats i den pediatriiska populationen (barn och tonåringar) liknade i allmänhet de som rapporterats hos vuxna. Reaktionen i samband med infusion (pyrexia, dyspné, bröstsmärta) och ökad smärta förekom emellertid oftare.

Övriga särskilda populationer

Patienter med njursjukdom

De biverkningar som rapporterades för patienter med terminal njursjukdom (ESRD) liknade de som rapporterades för den allmänna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I kliniska studier användes doser upp till 0,4 mg/kg en gång i veckan, och deras säkerhetsprofil skilde sig ej från den rekommenderade dosen på 0,2 mg/kg varannan vecka.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning – enzymer.
ATC-kod: A16AB03.

Verkningsmekanism

Fabrys sjukdom är en rubbning av glykosfingolipidlagringen som orsakas av bristande aktivitet hos lysosomenzymet α -galaktosidas A, vilket leder till ackumulation av globotriaosylceramid (Gb3 eller GL-3, även kallad ceramidtrihexosid (CTH)), glykosfingolipidsubstratet för detta enzym. Agalsidas alfa katalyserar hydrolysen av Gb3, och avskiljer en terminal galaktosrest från molekylen. Behandling med enzymet har visat sig minska ackumulationen av Gb3 i många celltyper inklusive endotel- och parenkymceller. Agalsidas alfa har producerats i en human cellinje för att möjliggöra en human glykosyleringsprofil för att främja upptaget via mannos-6-fosfatreceptorer på målcellernas yta. Valet av dosen på 0,2 mg/kg (infusion under 40 minuter) till de kliniska studierna för registrering var avsett att tillfälligt mäta förmågan hos mannos-6-fosfatreceptorerna att internalisera agalsidas alfa i levern och möjliggöra distribution av enzym till andra relevanta organvävnader. Data från patienter tyder på att det krävs minst 0,1 mg/kg för att uppnå ett farmakodynamiskt svar.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten av Replagal bedömdes i två randomiserade, placebokontrollerade dubbla blindtest och utökade open label test på totalt fyrtio patienter med diagnosen Fabrys sjukdom grundad på kliniska och biokemiska rön. Patienterna fick den rekommenderade dosen av Replagal, 0,2 mg/kg. Tjugofem patienter fullföljde studien och ingick sedan i en utökad studie. Efter sex månaders behandling observerades en signifikant minskning av smärtnivån hos patienter som behandlades med Replagal jämfört med placebo ($p = 0,021$), enligt mätningar med Brief Pain Inventory (en godkänd skala för mätning av smärta). Detta associerades med en signifikant minskning av medicineringen mot kronisk neuropatisk smärta samt antalet dagar med smärtstillande medel. I följande studier på manliga pediatriiska patienter över 7 års ålder observerades en smärtminskning efter 9 och 12 månader med

Replagalbehandling jämfört med före behandling. Denna smärtminskning kvarstod under 4 års behandling med Replagal hos 9 patienter (hos patienter 7–18 års ålder).

Tolv till 18 månaders behandling med Replagal gav förbättrad livskvalitet (QoL), enligt mätningar med validerade instrument.

Efter sex månaders behandling med Replagal stabiliserades njurfunktionen jämfört med en försämring hos patienterna som behandlades med placebo. Resultat av njurbiopsier visade en signifikant ökning av andelen normala glomeruli och en signifikant minskning av andelen glomeruli med mesangial utvidgning hos patienter som behandlades med Replagal jämfört med de patienter som behandlades med placebo. Efter tolv till arton månaders underhållsbehandling med Replagal förbättrades njurfunktionen, enligt mätningar av inulinbaserad glomerulär filtrationshastighet, med $8,7 \pm 3,7$ ml/min ($p = 0,030$). Längre tids behandling (48–54 månader) gav en stabilisering av GFR hos manliga patienter med normalt utgångsvärde för GFR (≥ 90 ml/min/1,73 m²) och med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 60 till < 90 ml/min/1,73 m²), samt sänkte hastigheten för njurfunktionsförsämringen och för utvecklingen till terminal njursjukdom hos manliga Fabrypatienter med mer allvarligt nedsatt njurfunktion (GFR 30 till < 60 ml/min/1,73 m²).

I en andra studie fullföljde femton patienter med vänsterkammarhypertrofi en placebokontrollerad studie under sex månader och ingick sedan i en utökad studie. Behandlingen med Replagal ledde i den kontrollerade studien till en minskning på 11,5 g av vikten av vänster kammare enligt mätning med MRI, medan placebobehandlade patienter visade en ökning av vikten av vänster kammare på 21,8 g. I den första studien som omfattade 25 patienter ledde behandlingen med Replagal dessutom till en signifikant minskning av hjärtats vikt efter 12 till 18 månaders underhållsbehandling ($p < 0,001$). Replagal sattes även i samband med en förbättring av hjärtmuskelverksamheten, en minskning av den genomsnittliga QRS-tiden och en samtidig minskning av tjockleken på septum vid ekokardiografi. Två patienter med högersidigt grenblock, som ingick i studierna, återfick normal rytm efter behandling med Replagal. Följande öppna studier visade en signifikant minskning från utgångsvärdet för vänsterkammarmassa (LV-massa) med ekokardiografi hos både manliga och kvinnliga Fabrypatienter under 24–36 månaders behandling med Replagal. Minskningarna i LV-massa, som observerades med ekokardiografi hos både manliga och kvinnliga Fabrypatienter under 24–36 månaders Replagalbehandling, var förknippade med relevanta eller (kliniskt) meningsfulla symtomförbättringar uppmätta med hjälp av NYHA och CCS hos Fabrypatienter med allvarlig hjärtsvikt eller anginasymtom vid baslinjen.

Jämfört med placebobehandling, ledde behandlingen med Replagal även till en minskad ackumulation av Gb3. Efter de första sex månadernas behandling observerades genomsnittliga minskningar om ca 20–50 % i plasma, urinsediment, prover från lever-, njur- och hjärtbiopsier. Efter 12 till 18 månaders behandling observerades en minskning med 50–80 % i plasma- och urinsediment. De metaboliska effekterna associerades även till en kliniskt signifikant viktökning, ökad svettning och ökad energi. I likhet med de kliniska effekterna av Replagal, minskade behandlingen med enzymet ackumulationen av Gb3 i många celltyper, däribland glomerulära och tubulära epitelceller i njurarna, endotelceller i njurkapillärerna (endotelceller i kapillärerna i hjärta och hud undersöktes inte) och hjärtmuskels celler. Hos manliga pediatrika Fabrypatienter minskade Gb3 i plasma med 40–50 % efter 6 månaders Replagalbehandling 0,2 mg/kg och denna minskning kvarstod hos 11 patienter efter totalt 4 års behandling.

Infusion av Replagal i hemmet kan övervägas för patienter som tolererar sina infusioner väl.

Pediatrik population

Hos manliga pediatrika Fabrypatienter ≥ 7 års ålder, kan hyperfiltrering vara den tidigaste manifestationen av njurengagemang i sjukdomen. En minskning av deras hypernormala eGFR-nivåer observerades inom 6 månader efter påbörjad Replagalbehandling. Efter ett års behandling med agalsidas alfa 0,2 mg/kg varannan vecka, sjönk den onormalt höga eGFR-nivån från $143,4 \pm 6,8$ till $121,3 \pm 5,6$ ml/minut/1,73 m² i denna subgrupp och dessa eGFR-nivåer stabiliserades inom

normalområdet under 4 års behandling med Replagal 0,2 mg/kg, vilket även eGFR-nivåerna hos patienter utan hyperfiltrering gjorde.

Hos manliga pediatrika patienter ≥ 7 års ålder var variabiliteten i hjärtfrekvens onormal före behandling och förbättrades efter 6 månaders behandling med Replagal hos 15 pojkar och förbättringen kvarstod under 6,5 års behandling med Replagal 0,2 mg/kg i en öppen långtidsförlängningsstudie på 9 pojkar. Hos 9 pojkar med vänsterkammarmassa (LVMI) indexerad efter längd^{2,7} inom normalområdet för barn ($< 39 \text{ g/m}^{2,7}$ hos pojkar) före behandling förblev LVMI stabil på nivåer som låg under tröskelvärdet för vänsterkammarmhypertrofi (LVH) under de 6,5 årens behandling. I en andra studie på 14 patienter ≥ 7 års ålder överensstämde resultaten beträffande variabiliteten i hjärtfrekvens med tidigare fynd. I denna studie hade endast en patient LVH före behandling och förblev stabil över tiden.

För patienter mellan 0 och 7 års ålder tyder begränsade data inte på några specifika säkerhetsproblem.

Studie på patienter som byter från agalsidas beta till Replagal (agalsidas alfa)

100 patienter [naiva ($n = 29$) eller tidigare behandlade med agalsidas beta som bytte till Replagal ($n = 71$)] behandlades i upp till 30 månader i en öppen, okontrollerad studie. En analys visade att allvarliga biverkningar rapporterades hos 39,4 % av de patienter som bytte från agalsidas beta jämfört med 31,0 % av dem som var naiva för behandling före studiestart. Patienter som bytte från agalsidas beta till Replagal hade en säkerhetsprofil som överensstämde med den som observerats vid annan klinisk erfarenhet. Infusionsrelaterade reaktioner förekom hos 9 patienter i den naiva populationen, (31,0 %) jämfört med 27 patienter i populationen som bytte behandling, (38,0 %).

Studie med varierande doseringsregim

I en öppen, randomiserad studie förelåg det inga statistiskt signifikanta skillnader i medelförändring från baseline av LVMI eller andra effektmått (hjärtfunktionsstatus, njurfunktion och farmakodynamisk aktivitet) mellan vuxna patienter som behandlades i 52 veckor med 0,2 mg/kg intravenöst varannan vecka ($n = 20$) och de som behandlades med 0,2 mg/kg en gång i veckan ($n = 19$). I varje behandlingsgrupp förblev LVMI stabilt under behandlingsperioden i studien. Den totala frekvensen av allvarliga incidenter (SAE) i varje behandlingsgrupp visade inte någon uppenbar effekt av behandlingsregimen på SAE-profilen i de olika behandlingsgrupperna.

Immunogenicitet

Antikroppar mot agalsidas alfa har inte visat sig ha något samband med några kliniskt signifikanta effekter på säkerhet (t.ex. infusionsreaktioner) eller effektivitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Enstaka doser med agalsidas alfa, 0,007–0,2 mg enzym per kg kroppsvikt, administrerades till vuxna manliga patienter som intravenösa infusioner under 20–40 minuter medan kvinnliga patienter fick 0,2 mg enzym per kg kroppsvikt under 40-minuters-infusioner. De farmakokinetiska egenskaperna påverkades föga av enzymdosen. Efter en enda intravenös dos på 0,2 mg/kg, skedde distribution och eliminering av agalsidas alfa i blodcirkulationen i två faser. De farmakokinetiska parametrarna för manliga och kvinnliga patienter skiljde sig inte åt på ett signifikant sätt. Halveringstiden för eliminering var 108 ± 17 minuter för män jämfört med 89 ± 28 minuter för kvinnor och distributionsvolymen var ungefär 17 % av kroppsvikten för båda könen. Clearance efter normalisering för kroppsvikt var 2,66 och 2,10 ml/min/kg för män respektive kvinnor. Mot bakgrund av likheten mellan de farmakokinetiska egenskaperna för agalsidas alfa hos män och kvinnor, förväntas även vävnadsdistributionen vara jämförbar för manliga och kvinnliga patienter.

Efter sex månaders behandling med Replagal visade 12 av 28 manliga patienter förändringar i farmakokinetiken med tydligt ökat clearance. Dessa förändringar var kopplade till utvecklingen av

låga koncentrationer av antikroppar mot agalsidas alfa, men inga kliniskt signifikanta effekter på säkerhet eller effektivitet observerades på de patienter som ingick i studierna.

Med utgångspunkt från analysen av leverbiopsier som gjorts före och efter dosering på män med Fabrys sjukdom, uppskattades halveringstiden i vävnader till mer än 24 timmar varvid leverns upptagning av enzymet uppskattas vara ca 10 % av den administrerade dosen.

Agalsidas alfa är ett protein. Det förväntas inte binda till proteiner. Det förväntas att dess metaboliska nedbrytning sker på samma sätt som för andra proteiner, dvs. Peptidhydrolys. Agalsidas alfa kan sannolikt inte interagera med andra läkemedel.

Nedsatt njurfunktion

Njurarnas eliminering av agalsidas alfa anses vara en elimineringsväg av mindre betydelse eftersom de farmakokinetiska egenskaperna inte ändras vid nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom metabolismen förväntas ske genom peptidhydrolys förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken hos agalsidas alfa på ett kliniskt signifikant sätt.

Pediatrisk population

Hos barn i åldern 7–18 år försvann Replagal i dosen 0,2 mg/kg snabbare från cirkulationen än hos vuxna. Genomsnittlig eliminering för Replagal hos barn i åldern 7–11 år, hos tonåringar 12–18 år och hos vuxna var 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg respektive 2,3 ml/min/kg. Farmakodynamiska data tyder på att, vid en dos på 0,2 mg/kg Replagal, är minskningarna av Gb3 i plasma mer eller mindre jämförbara mellan ungdomar och yngre barn (se avsnitt 5.1).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Genotoxicitet och karcinogenicitet förväntas inte. Studier på reproduktionstoxicitet hos honråttor och kaniner har inte visat någon effekt på dräktighet och fosterutveckling. Inga studier har utförts i samband med partus eller peri-/postnatal utveckling. Det är inte känt om Replagal passerar placenta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Enbasiskt natriumfosfat, monohydrat (E339)
Polysorbat 20 (E432)
Natriumklorid
Natriumhydroxid (E524)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysisk stabilitet har visat sig vid användning under 24 timmar i 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är tider och förhållanden för förvaring av brukslösning före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, om inte utspädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

3,5 ml koncentrat för infusionsvätska i en 5 ml injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (fluorhartsbelagd butylgummi), förslutningshätta (aluminium) och snäpplock i ett stycke. Förpackningsstorlekar: 1, 4 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

- Beräkna dosen och det antal Replagal injektionsflaskor som behövs.
- Ändring av dos ska endast ske enligt anvisning av behandlande läkare.
- Späd ut den totala volymen koncentrerad Replagal som krävs i 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml för infusion (0,9 %). Se till att använda sterilt förfaringssätt eftersom Replagal inte innehåller något konserveringsmedel eller bakteriostatiskt medel. Efter utspädning ska lösningen försiktigt blandas men inte skakas.
- Då infusionsvätskan inte innehåller några konserveringsmedel, rekommenderas administrering så snart som möjligt efter utspädning (se avsnitt 6.3).
- Lösningen ska före administrering inspekteras visuellt för kontroll av partiklar eller missfärgning.
- Enbart för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/189/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 aug 2001

Datum för den senaste förnyelsen: 28 jul 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG
OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan (RMP)

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller, kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste komma överens med den nationella, behöriga myndigheten om innehållet och formatet för utbildningsmaterialet för användning av Replagal vid självadministrering, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och alla andra aspekter av programmet.

Utbildningsmaterialet för användning av Replagal syftar till att ge vägledning om hur man hanterar risker för infusionsrelaterade reaktioner och medicineringsfel på grund av självadministrering/heminfusion.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all sjukvårdspersonal och patienter/vårdgivare som förväntas förskriva, dispensera eller använda Replagal, har tillgång till/får följande utbildningspaket:

- Guide för sjukvårdspersonal för självadministrering av Replagal
- Guide för patient/vårdare/sjukvårdspersonal för självadministrering av Replagal

Guiden för sjukvårdspersonal för självadministrering av Replagal bör innehålla följande huvudsakliga element:

- Checklista för att fastställa patientens lämplighet innan självadministrering av heminfusionen påbörjas.
 - Patienten har fått ett tillräckligt antal konsekutiva vältolererade infusioner (inga infusionsrelaterade reaktioner) på kliniken.
 - Patienten anses vara medicinskt stabil.
 - Patienten har tidigare följt infusionsschemat.
 - Patienten har samtyckt till att få Replagal hemma.
 - Patienten och/eller vårdaren har utbildats om de förknippade riskerna, de eventuella komplikationerna och kravet på att upprätthålla öppen kommunikation med den behandlande läkaren, inklusive kontaktuppgifter i nödfall.
 - Patienten och/eller vårdaren verkar tillräckligt utbildad och medveten om riskerna med självadministrering.
 - Patientens hem är säkert (rent, hygieniskt, förvaringsutrymme för tillbehör, läkemedel och akutmedicinering) och adekvat utrustat.
 - Snabba och pålitliga kommunikationsåtgärder har etablerats, ifall problem skulle uppstå.
- Sjukvårdspersonalen bör se till att läkemedlen har ordinerats och är lätt tillgängliga för att lindra eventuella risker som uppstår i en eventuell nödsituation och att patienten/vårdaren vet hur man använder läkemedlen.

- Vikten av att patienten alltid har en vårdare eller ansvarig vuxen i närheten, som kan larma dig, den behandlande läkaren eller akutsjukvård vid behov.
- Ge patienten/vårdaren detaljerad utbildning i hur man identifierar och hanterar infusionsrelaterade reaktioner, överkänslighetsreaktioner, medicineringsfel och biverkningar.
- Ge patienten/vårdaren detaljerad utbildning om administreringsprocedurerna för Replagal, samt om dosering och infusionshastighet som måste införas i infusionsdagboken.
- Betona behovet av att patienten/vårdaren kommunicerar med dig, den behandlande läkaren, om eventuella händelser under och efter infusionen och av att uppdatera infusionsdagboken.
- Infusionsdagboken måste användas som ett kommunikationsverktyg mellan läkaren och patienten/vårdaren under hela självadministreringen av Replagal.

Guiden för patient/vårdare/sjukvårdspersonal för självadministrering av Replagal bör innehålla följande huvudsakliga element:

- Vikten av att patienten alltid har en vårdare eller ansvarig vuxen i närheten, som kan larma den behandlande läkaren eller akutsjukvård vid behov.
- En beskrivning av korrekt berednings- och administreringsteknik för Replagal, inklusive korrekt aseptisk teknik.
- Vikten av att följa doseringen och infusionshastigheten som ordinerats av läkaren.
- Alla läkemedel som ordinerats av din läkare för premedicinering eller behandling av eventuella infusionsrelaterade reaktioner bör finnas tillgängliga hemma. Vikten av att följa alla instruktioner angående premedicinering eller behandling av allvarliga infusionsrelaterade reaktioner.
- Information om fynd och symtom relaterade till infusionsrelaterade reaktioner och rekommenderade åtgärder för hantering av läkemedelsbiverkningar när symtom uppstår.
- Infusionsdagboken måste fungera som en förteckning över de rekommenderade Replagal-infusionerna och underlätta regelbunden övervakning av patientens hälsotillstånd för att dokumentera eventuella produktrelaterade infusionsrelaterade reaktioner, inklusive allergiska överkänslighetsreaktioner före, under eller efter infusionen och eventuella medicineringsfel.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I UNDANTAGSFALL

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE FÖRPACKNING / INJEKTIONSFLASKA 3,5 ML****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Replagal 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
agalsidas alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En injektionsflaska innehåller 3,5 mg agalsidas alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Enbasiskt natriumfosfat, monohydrat (E339), polysorbat 20 (E432), natriumklorid, natriumhydroxid (E524), vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 x 3,5 ml per injektionsflaska, koncentrat till infusionsvätska, lösning
4 x 3,5 ml per injektionsflaska, koncentrat till infusionsvätska, lösning
10 x 3,5 ml per injektionsflaska, koncentrat till infusionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/189/001 1 injektionsflaska
EU/1/01/189/002 4 injektionsflaskor
EU/1/01/189/003 10 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Replagal

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**INJEKTIONSFLASKA 3,5 ML****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Replagal 1 mg/ml sterilt koncentrat
agalsidas alfa
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

3,5 ml

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Replagal 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning agalsidas alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Replagal är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Replagal
3. Hur du får Replagal
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Replagal ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Replagal är och vad det används för

Den aktiva substansen i Replagal är agalsidas alfa (1 mg/ml). Agalsidas alfa är en form av det enzymet α -galaktosidas som finns hos människor. Det har tillverkats genom att genen för α -galaktosidas A aktiveras i celler. Enzymet avlägsnas sedan från cellerna och omvandlas till ett sterilt koncentrat för lösning till infusionsvätska.

Replagal används för att behandla såväl vuxna patienter som ungdomar och barn från 7 års ålder med en bekräftad diagnos på Fabrys sjukdom. Det används som långsiktig enzymesättningsbehandling när enzymet saknas i kroppen eller nivån av det är lägre än normalt, vilket är fallet vid Fabrys sjukdom.

Efter 6 månaders behandling minskade Replagal signifikant smärtan hos patienterna jämfört med hos placebobebehandlade patienter. Replagal minskade vänsterkammarmassan hos behandlade patienter jämfört med hos placebobebehandlade patienter. Dessa resultat tyder på att sjukdomssymtomen förbättras eller att sjukdomen blir stabil.

2. Vad du behöver veta innan du får Replagal

Man får inte ge dig Replagal

- om du är allergisk mot agalsidas alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan Replagal används.

Om du märker några av dessa effekter under eller efter en infusion ska du omedelbart tala om det för din läkare:

- hög feber, frossbrytningar, svettning, snabb hjärtfrekvens
- kräkningar

- berusningskänsla
- nässelutslag
- svullna händer, fötter, vristar, ansikte, läppar, mun eller svalg som kan ge svårigheter att svälja eller andas.

Din läkare kan tillfälligt stoppa infusionen (5–10 min) tills symptomen försvinner och sedan sätta igång infusionen igen.

Din läkare kan även behandla symptomen med andra läkemedel (antihistamin eller kortikosteroider). För det mesta kan man fortsätta med Replagal även om dessa symptom uppstår.

Om du får allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner), måste administreringen av Replagal omedelbart avbrytas och lämplig behandling inledas av din läkare.

Om behandlingen med Replagal medför att din kropp bildar antikroppar, kommer detta inte att hindra Replagals verkan och antikropparna kan försvinna med tiden.

Om du har avancerad njursjukdom märker du eventuellt att Replagal-behandlingen kan påverka dina njurar i en begränsad omfattning. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Replagal.

Barn

Erfarenheten för barn i åldern 0-6 år är begränsad, och därför kan ingen dosering rekommenderas för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Replagal

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för din läkare om du använder några läkemedel som innehåller klorokin, amiodaron, benokin eller gentamicin. Det finns en teoretisk risk för sänkt agalsidas alfa-aktivitet.

Graviditet och amning

Mycket begränsade kliniska data på graviditeter där exponering för Replagal skett, har inte visat några biverkningar på modern eller det nyfödda barnet.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan köra bil och använda maskiner under pågående behandling med Replagal.

Replagal innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 14,2 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 0,7 % av högsta rekommenderade dagliga intag av natrium för vuxna.

Replagal innehåller polysorbat 20

Detta läkemedel innehåller 0,836 mg polysorbat 20 per injektionsflaska motsvarande 0,22 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du eller ditt barn har några kända allergier.

Dokumentering

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras av din vårdgivare. Tala med din vårdgivare om du är osäker.

3. Hur du får Replagal

Detta läkemedel ska tillföras och övervakas av personal med adekvat utbildning, som även beräknar vilken dos du ska få. Under övervakning av läkaren kan Replagal självadministreras (av dig eller din vårdgivare) efter lämplig utbildning som ges av den behandlande läkaren och/eller sjuksköterskan. Självadministrering bör ske i närvaro av en ansvarig vuxen.

Rekommenderad dos vid infusion är 0,2 mg/kg kroppsvikt. Det betyder ca 14 mg eller 4 injektionsflaskor Replagal för en person med genomsnittlig kroppsvikt (70 kg).

Användning för barn och ungdomar

För barn och ungdomar i åldern 7-18 år kan en dos på 0,2 mg/kg varannan vecka användas.

Det är eventuellt mer sannolikt att barn och ungdomar får en infusionsrelaterad reaktion än att vuxna får det. Tala om för din läkare om du får några biverkningar medan du får infusionen.

Administreringssätt

Replagal måste spädas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) före användning. Efter utspädning ges Replagal i en ven. Detta sker för det mesta i armen.

Infusionerna ges varannan vecka.

Vid varje behandlingstillfälle tar infusionen av Replagal minst 40 minuter. Din behandling övervakas av en läkare som är specialiserad på behandling av Fabrys sjukdom.

För självadministrering ska dosen och infusionshastigheten inte ändras utan den behandlande läkarens godkännande.

Om du har använt för stor mängd av Replagal

Om du tror att du har använt för stor mängd av Replagal ska du kontakta läkare.

Om du har använt för liten mängd av Replagal

Om du tror att du har använt för liten mängd av Replagal ska du kontakta läkare.

Om du har glömt att använda Replagal

Om du har missat en infusion av Replagal ska du kontakta läkare.

Om du slutar att använda Replagal

Sluta inte använda Replagal utan att kontakta läkaren. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får en svår allergisk reaktion (av anafylaktisk typ), kommer tillförseln av Replagal att avbrytas omedelbart, och adekvat behandling måste sättas in av din läkare.

De flesta biverkningar är lindriga till måttliga. Mer än 1 av 10 personer (frekvensen ”mycket vanliga”) kan få någon reaktion under eller efter infusion med Replagal (infusionsrelaterad reaktion). Dessa reaktioner omfattar frossa, huvudvärk, illamående, feber, trötthet, ostadighet, andningssvårigheter, skakningar, hosta och kräkningar. Vissa reaktioner kan dock vara allvarliga och kräva behandling. Infusionsrelaterade reaktioner som berör hjärtat, exempelvis hjärtmuskelischemi (bristande blodtillförsel till hjärtmuskeln) och hjärtsvikt, kan förekomma hos patienter där Fabrys sjukdom påverkar strukturerna i hjärtat (frekvensen ”ingen känd frekvens” (kan inte beräknas från tillgängliga data)). Din läkare kan avbryta infusionen tillfälligt (5–10 min) tills symtomen har försvunnit och sedan sätta igång infusionen igen. Din läkare kan också behandla symtomen med andra läkemedel (antihistaminer eller kortikosteroider). I de flesta fall kan du ändå få Replagal även om de här symtomen uppträder.

Lista över andra biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- svullnad i vävnaden (t.ex. ben, arm)
- stickningar eller domningar eller smärta i fingrar eller tår
- ringande i öronen
- hjärtklappning
- ont i halsen
- buksmärta, diarré
- utslag
- smärta i rygg eller extremiteter, muskelsmärta, ledvärk
- bröstsmärta, förkylningssymtom, feber, illamående

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- förändringar i hur maten smakar, förlängd sömn
- ökad mängd tårvätska
- ökat ringande i öronen
- ökad hjärtfrekvens, problem med hjärtrytmen
- förhöjt blodtryck, lågt blodtryck, ansiktsrodnad
- heshet eller trångt i halsen, rinnande näsa
- obehagskänsla i buken
- acne, röd, kliande eller flammig hud, kraftig svettning
- obehagskänsla i muskler eller skelett, svullnad i extremiteter eller leder
- överkänslighet
- trångghetskänsla i bröstet, ökad brist på energi, värme- eller köldkänsla, influensaliknande symtom, obehagskänsla

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- svår allergisk reaktion (av anafylaktisk typ)
- onormal blinkreflex
- ökad hjärtfrekvens
- låg syrenivå i blodet och segt slem i halsen
- förändrat luktsinne
- vätskeansamling under huden som kan leda till svullnad av kroppsdelar, nätliknande missfärgning av huden på t.ex. benet
- tyngdkänsla
- utslag vid injektionsstället.

Barn och ungdomar

Biverkningarna som rapporterades för barn liknade i allmänhet dem som rapporterades för vuxna. Men infusionsrelaterade reaktioner (feber, svårt att andas, bröstsmärta) och förvärrad smärta förekom oftare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Replagal ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Använd inte detta läkemedel om vätskan är missfärgad eller innehåller främmande partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är agalsidas alfa. Varje ml av Replagal innehåller 1 mg agalsidas alfa.
- Övriga innehållsämnen är enbasiskt natriumfosfat, monohydrat (E339), polysorbat 20 (E432), natriumklorid, natriumhydroxid (E524), vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2 ”Replagal innehåller natrium” och ”Replagal innehåller polysorbat 20”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Replagal är ett koncentrat till infusionsvätska. Ditt läkemedel finns i injektionsflaskor innehållande 3,5 mg/3,5 ml agalsidas alfa. Förpackningsstorlekar om 1, 4 eller 10 injektionsflaskor finns att få.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning, hantering och destruktion

Behandling med Replagal ska övervakas av läkare som har erfarenhet av behandling av patienter med Fabrys sjukdom eller andra ärftliga metaboliska sjukdomar.

Replagal administreras med en dos om 0,2 mg/kg kroppsvikt varannan vecka som intravenös infusion under 40 minuter.

1. Beräkna dosen och det antal Replagal injektionsflaskor som behövs.
2. Späd ut den totala volymen koncentrerad Replagal som krävs i 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml för infusion (0,9 %). Se till att använda sterilt förfaringssätt eftersom Replagal inte innehåller något konserveringsmedel eller bakteriostatiskt medel. Efter utspädning ska lösningen försiktigt blandas men inte skakas.
3. Lösningen ska före administrering inspekteras visuellt för kontroll av partiklar eller missfärgning.
4. Administrera infusionsvätskan under 40 minuter med hjälp av ett infusionsaggregat med integrerat filter. Då infusionsvätskan inte innehåller något konserveringsmedel, rekommenderas administrering så snart som möjligt. Den utspädda lösningen har dock visat sig vara kemiskt och fysiskt stabil under 24 timmar i 25 °C.
5. Administrera inte Replagal tillsammans med andra läkemedel i samma infusionsaggregat.
6. Enbart för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.